

Vorlesung Lernen und Gedächtnis
Modul A2

Neurobiologische Grundlagen des Klassischen Konditionierens

Prof. Dr. Thomas Goschke

Überblick

Grundprinzip des Klassischen Konditionieren

Varianten: Lidschlagkonditionierung u. Furchtkonditionierung

Grundlegende Phänomene

- Akquisition, Extinktion, Spontanerholung
- Disinhibition, Rekonditionierung, Renewal, Reinstatement
- Effekte der zeitlichen CS-US-Relation
- Generalisierung und Diskrimination

Was wird gelernt

- Was ist die konditionierte Reaktion?
- S-R Lernen oder S-S Lernen?
- Kontiguität oder Kontingenz?
- Konditionierte Inhibition
- Blockierungseffekt

Das Rescorla-Wagner-Modell

Probleme für das Modell

- Latente Inhibition
- Konfigurales Lernen

Biologische Einschränkungen

Evidenz für angeborene Lerndispositionen

Kontiguität und Geschmacks-Aversions-Lernen

Um 1960: Annahme, dass Lernen nicht möglich, wenn zwischen CS und US mehr als einige Sekunden liegen (Kimble, 1961)

Aber: Garcia, Ervin & Koelling (1966)

- Ratten erhielten Wasser mit Saccharingeschmack (CS)
- Danach Injektion, die Übelkeit verursacht (US)
- CS-US-Intervall: zwischen 5 – 22 Minuten (über 100 mal so lang wie üblicherweise beim K.K.)
- Ratten lernten dennoch, Wasser nicht mehr zu trinken
- Spätere Experimente: Ratten lernen selbst bei 24 Std. CS-US-Intervall

Ist evolutionär betrachtet adaptiv:

- vergiftete Nahrung führt oft erst nach längerer Zeit zu Übelkeit etc.
- Lebewesen, die Übelkeit auch über längere Zeitintervalle mit Nahrung assoziieren, haben höhere Überlebenschance

Evidenz für angeborene Lerndispositionen

Preparedness

Dogma der klassischen Lerntheorie: Beliebige CS können mit beliebigen US assoziiert werden

- Pawlow (1928): „Jedes natürliche... Phänomen kann zu einem konditioniertem Stimulus werden... jeder optische Reiz, jedes beliebige Geräusch, jeder Geruch und die Stimulation beliebiger Hautregionen“

Aber: Leichtigkeit, mit der verschiedene CS mit einem bestimmten US assoziiert werden können, kann stark variieren

Ist Hinweis auf angeborene Lernbereitschaften

Experiment von Garcia & Koelling, 1966

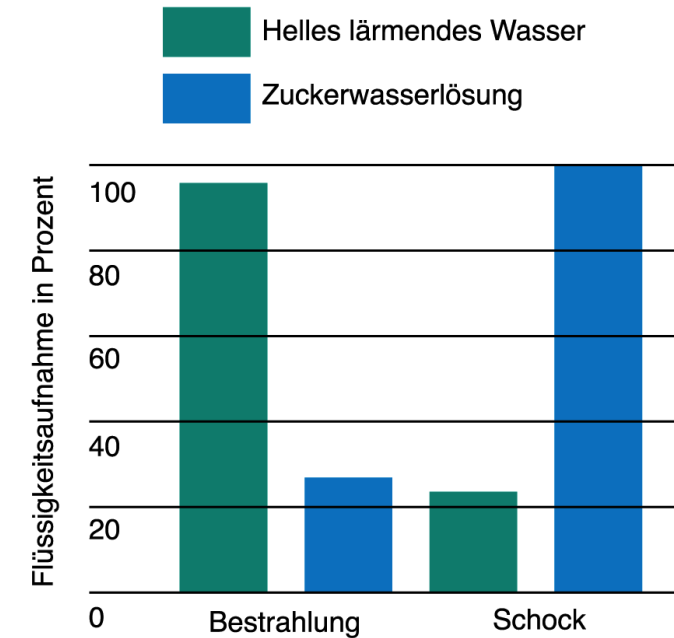
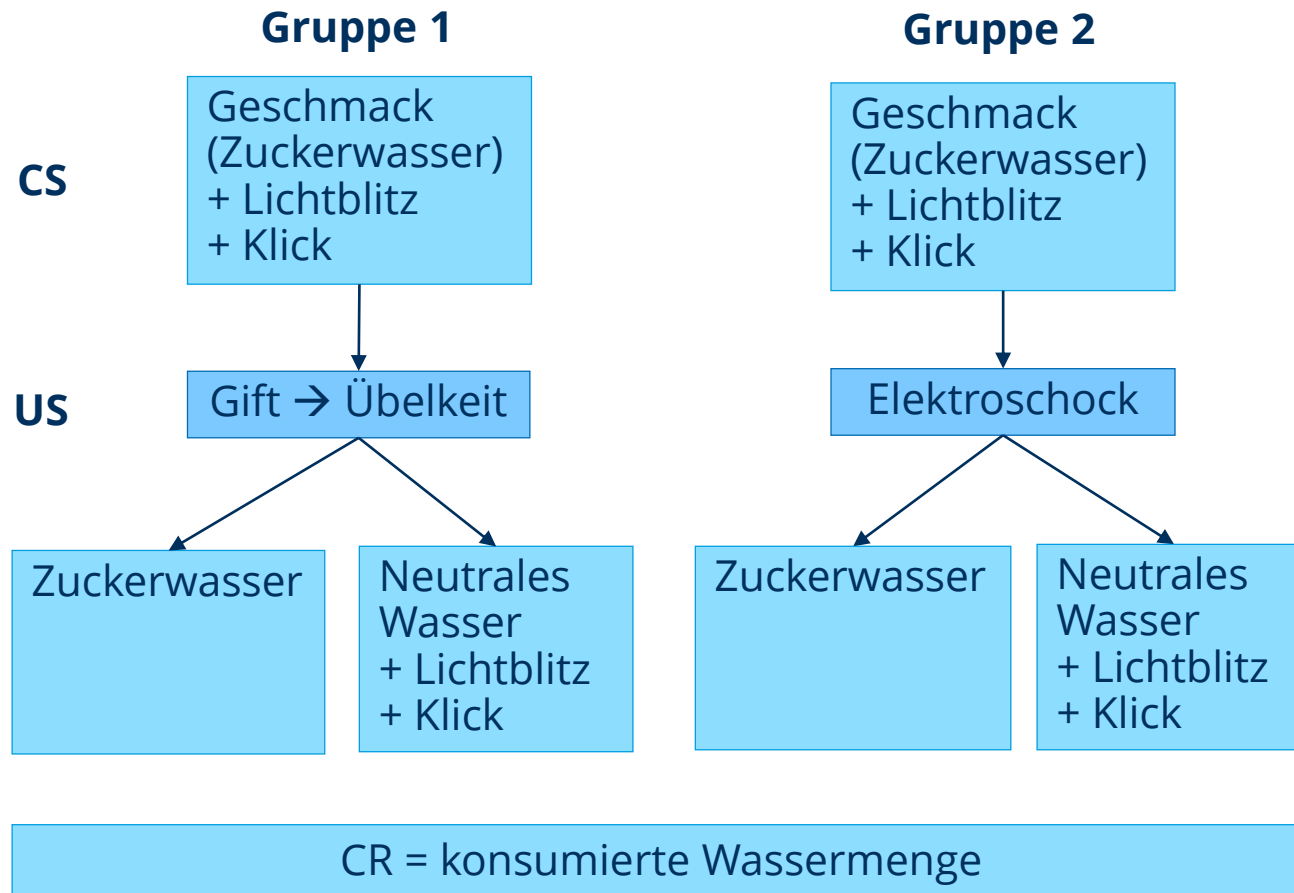


Abbildung 7.14: Angeborene Tendenzen

Die Ergebnisse der Untersuchung von Garcia und Koelling (1966) zeigen, dass Ratten eine angeborene Tendenz besitzen, bestimmte Schlüsselreize mit bestimmten Konsequenzen zu assoziieren. Die Ratten vermieden eine Zuckerwasserlösung, wenn diese Krankheit, nicht aber, wenn sie einen elektrischen Schock vorhersagte. Umgekehrt vermieden Ratten „helles lärmendes Wasser“, wenn dieses einen Schock, nicht aber, wenn es Krankheit vorhersagte.

Geschmack ist besseres Signal für Übelkeit

Geräusch+Licht ist besseres Signal für Schmerz

Angeborene Lerndispositionen

Schlussfolgerung

Wie leicht ein CS mit einem US assoziiert wird, hängt von angeborenen Lernbereitschaften ab, die durch natürliche Selektion entstanden sind

- „the organism brings an associative apparatus, which has a long and specialized evolutionary history... The organism may be more or less prepared by the evolution of the species to associate a given CS and US or a given response with an outcome.“ (Seligman, 1970, p. 407)

Erklärt Befunde von Garcia & Koelling

- Übelkeit wird oft durch schlechtes Essen verursacht, selten durch akustische Reize
- Schmerz und Verletzungen sind dagegen häufig mit audio-visuellen Reizen assoziiert

Weitere Beispiele

- Spinnen oder Schlangen sind häufiger Objekte von Phobien als z.B. Steckdosen oder Autos (Öhman, Dimberg & Öst, 1985)
- Affen lernen schneller, auf Schlangen als auf Blumen mit konditionierter Furcht zu reagieren (Cook & Mineka, 1990)

Experimente von Öhman et al. zur Furchtkonditionierung

CS		US		CR (elektrodermale Reaktion)
	+	leichte Elektroschocks		Hohe Lösungsresistenz
	+	leichte Elektroschocks		Geringe Lösungsresistenz

Klassisches Konditionieren außerhalb des Labors

Wichtige Rolle beim Erwerb emotionaler Reaktionen (→ Phobien)

Konditioniertes (cue-induziertes) Verlangen und Toleranzentwicklung bei Substanzabhängigkeit

Relevant für verhaltenstherapeutische Interventionen

- Systematische Desensibilisierung:
 - durch allmähliche Annäherung an eine furchtauslösende Situation bei gleichzeitiger Entspannung soll Furcht gelöscht werden
 - Angsthierarchie – Entspannungstraining - allmähliche Annäherung
- Aversive Gegenkonditionierung:
 - unerwünschtes Verhalten (z.B. übermäßiger Alkoholkonsum) soll durch Assoziation mit einer unvereinbaren aversiven Reaktion unterdrückt werden
 - CS(Alkohol) + US(Übelkeit) → CR(Ekel)
- Exposition:
 - Konfrontation mit einer furchtauslösenden Situation (z.B. hoher Turm, Fahrstuhl, belebter Platz) ohne dass negative Konsequenz eintritt → Löschung

Klassische Konditionierung des Immunsystems

Literaturempfehlungen

Gluck, M.A., Mercado, E. & Myers, C.E. (2010). Lernen und Gedächtnis. Vom Gehirn zum Verhalten. Heidelberg: Spektrum Verlag. Kap. 6 und 7.2.

Gluck, M.A., Mercado, E. & Myers, C.E. (2020). *Learning and memory. From brain to behavior (4th ed.)*. New York: Worth Publ. Seite 96- 101 und 153-165.

Gazzaniga, M., Ivry, R. & Mangun, R. (2018). *Cognitive neuroscience. The biology of the mind (5th ed.)*. W. W. Norton. (Chapter 9: Memory).

Vertiefende Lehrbücher zu molekularen Gedächtnismechanismen (nicht prüfungsrelevant)

Rudy, J. W. (2014). *The neurobiology of learning and memory (2nd ed.)*. Sinauer.

Sweatt, J. D. (2010). *Mechanisms of memory (2nd ed.)*. Academic Press. (Kapitel 3 zu Kurz- und Langzeitsensibilisierung in Aplysia).

Übersicht

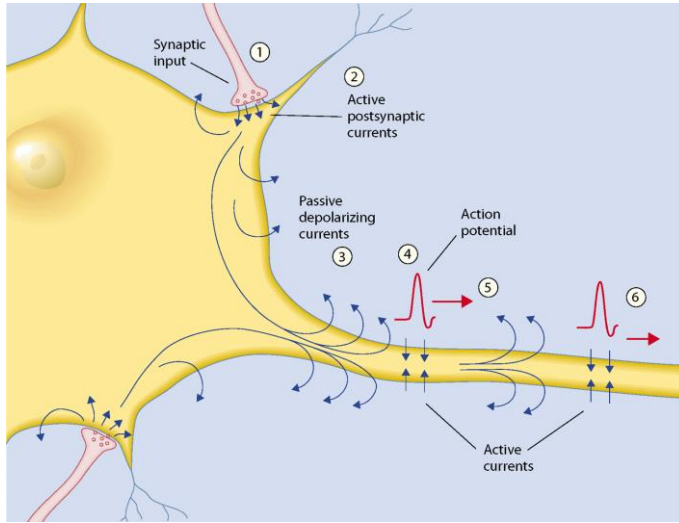
Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung

Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia

Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung

Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

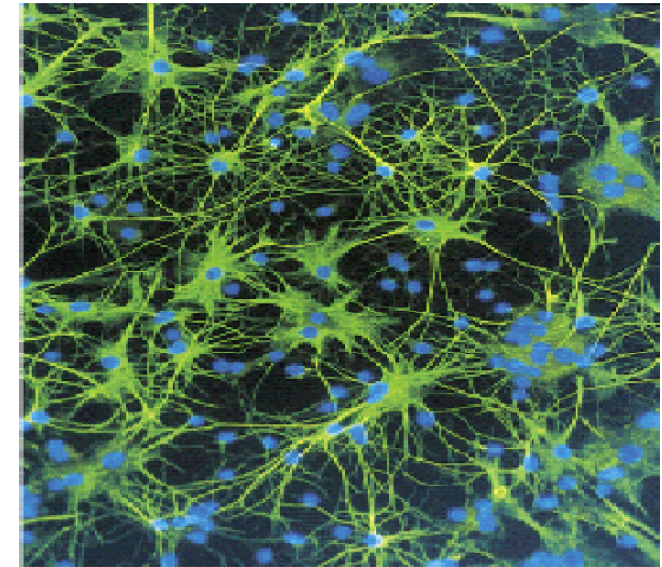
Neurowissenschaftliche Gedächtnisforschung



Zentrale Annahme: Lernen und Gedächtnis beruhen auf erfahrungsabhängigen Veränderungen der neuronalen Signalübertragung

Informationen können in neuronalen Verbindungen gespeichert werden, weil Kontaktstellen zwischen Neuronen (Synapsen) durch Erfahrung verändert werden

"any activity-dependent process that modifies, in a sufficiently stable and long-lasting way, the excitatory or inhibitory interactions between pairs of neurons could serve as a mechanism of learning, and any long-lasting alteration of inter-cellular communication can be considered an engram" (Wolf Singer, 1990, S.211)



Neurowissenschaftliche Gedächtnisforschung

Ziel

- zu verstehen, wie als Folge neuer Erfahrungen Synapsen in denjenigen Netzwerken von Nervenzellen modifiziert werden, in denen die Erfahrungen gespeichert werden

Beschränkungen

- Im Humanversuch können neuronale Grundlagen des Lernens derzeit nur sehr indirekt untersucht werden (z.B. Funktionelle Bildgebung)

Alternative Forschungsstrategie

- Einfache Lernformen (Habituation, Sensitivierung, einfache Formen des Konditionierens)
- Einfache Modellsysteme (z.B. Aplysia)

Übersicht

Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung

Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia

Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung

Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

Einfache Formen des nicht-assoziativen Lernens

Assoziatives Lernen:

- Verknüpfung zwischen Reizen oder Reaktionen (z.B. klassisches / instrumentelles Konditionieren)

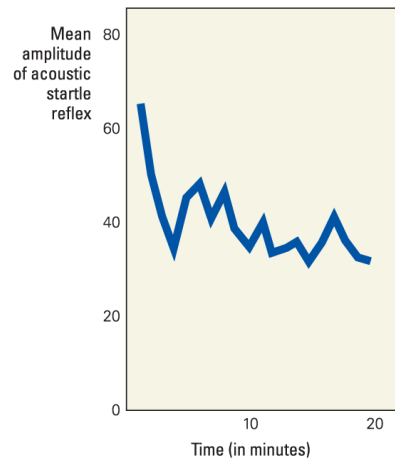
Nicht-assoziatives Lernen:

- Effekte der wiederholten Darbietung oder der Neuigkeit eines Reizes auf das Verhalten

Habituation

Schreckreaktion
von Ratten auf lauten
Ton

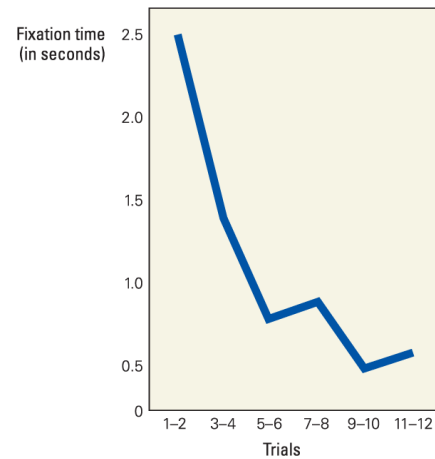
A Startle in rats



Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Worth Publishers

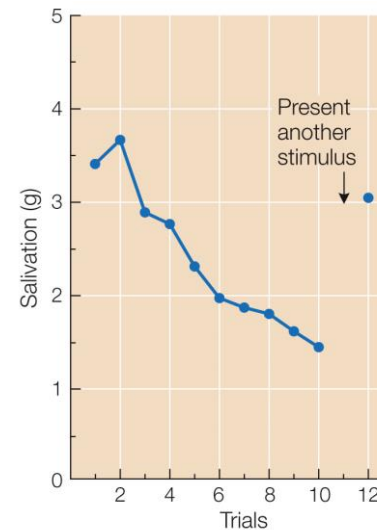
Fixationsdauer von
Säuglingen auf
einen visuellen Reiz

B Orienting response in infants



Dishabituation

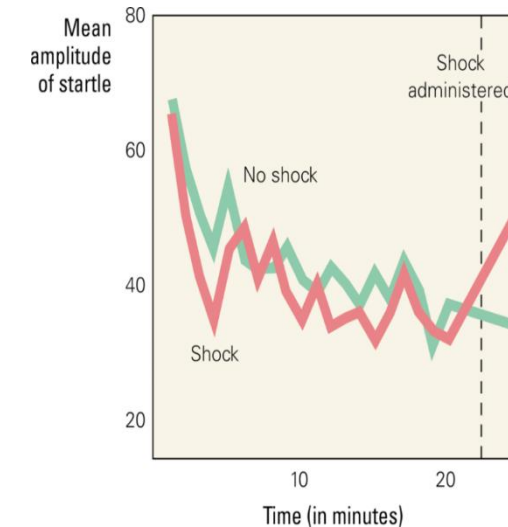
Speichelreaktion auf
gleichen Saft und nach
Wechsel auf neuen Saft



LEARNING AND BEHAVIOR 2e, Figure 2.4
© 2016 Sinauer Associates, Inc.

Sensibilisierung

Akustische
Schreckreaktion
bei Ratten



Copyright © 2008 by Worth Publishers

Neuronale Grundlagen einfacher Formen des Lernens: Aplysia als Modell



Eric Kandel

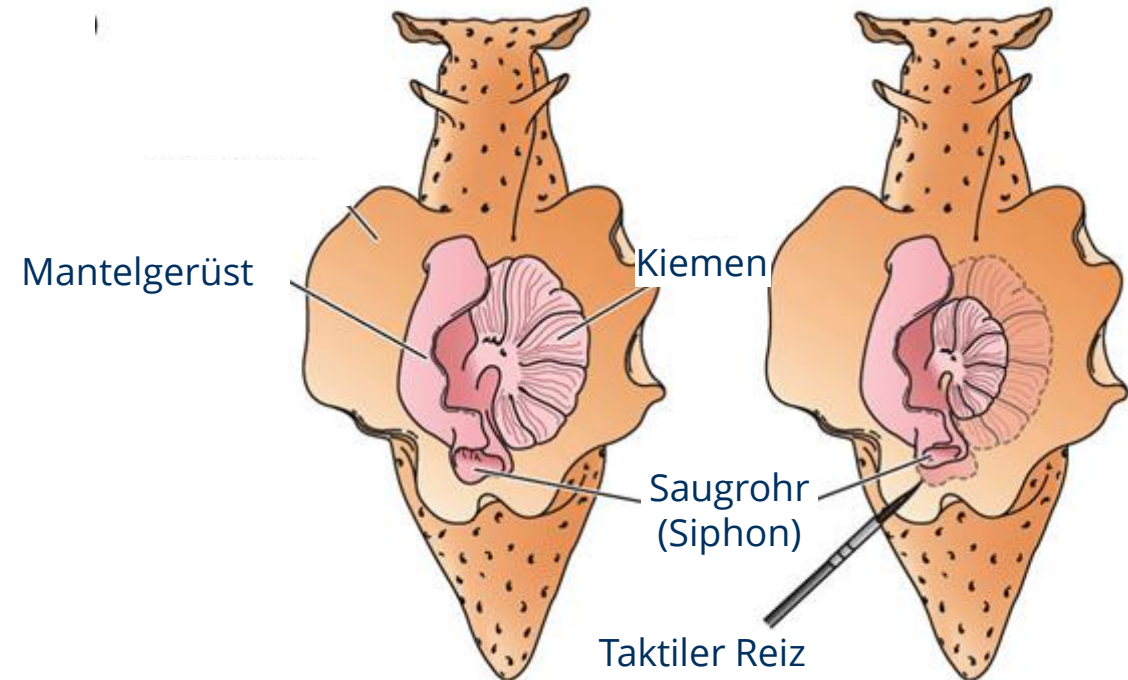
- Seit 1950 Erforschung von neuronalen Mechanismen einfacher Formen des Lernens
- 2000 Nobelpreis für Physiologie / Medizin



David Wrobel/Visuals Unlimited

Aplysia als Modell:

- einfaches Verhalten (Kiemen-Rückzieh-Reflex)
- einfaches Gehirn (ca. 20.000 Nervenzellen)
- sehr große Nervenzellen (Durchmesser bis zu 1 mm)

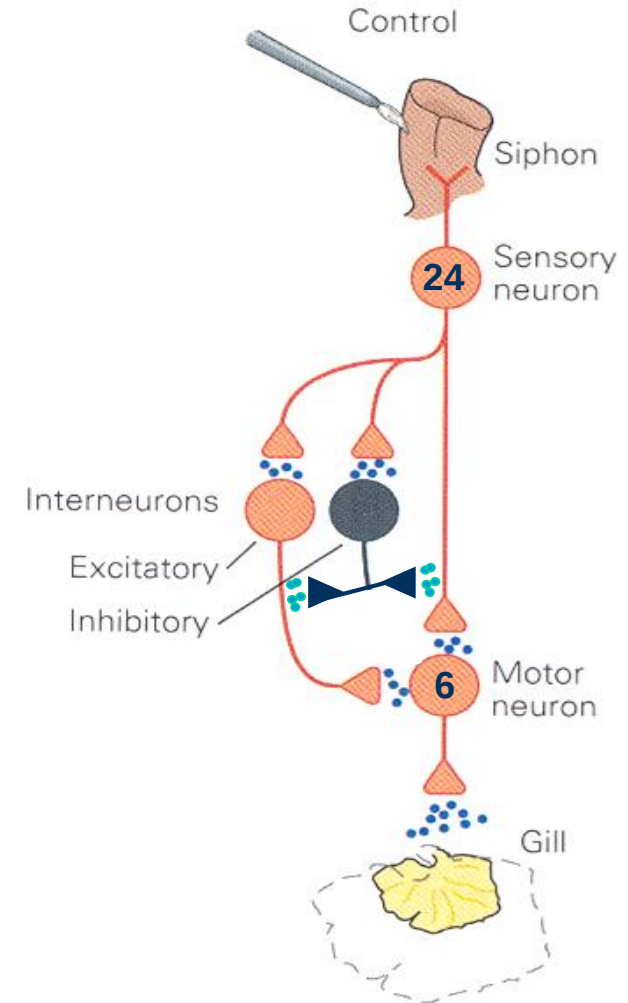


Einfaches Lernen in Aplysia

Schaltkreis des Kiemen-Rückzieh-Reflexs

- 24 sensorische Neurone innervieren den Siphon und sind direkt mit Motorneuronen verbunden, die die Kiemen innervieren
- Eine Reizung des Siphons aktiviert 6 bis 8 der sensorischen Neurone (jedes feuert 1-2 Aktionspotentiale)
- Die sensorischen Neurone sind zusätzlich mit exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen verbunden, die mit dem Motorneuron verbunden sind

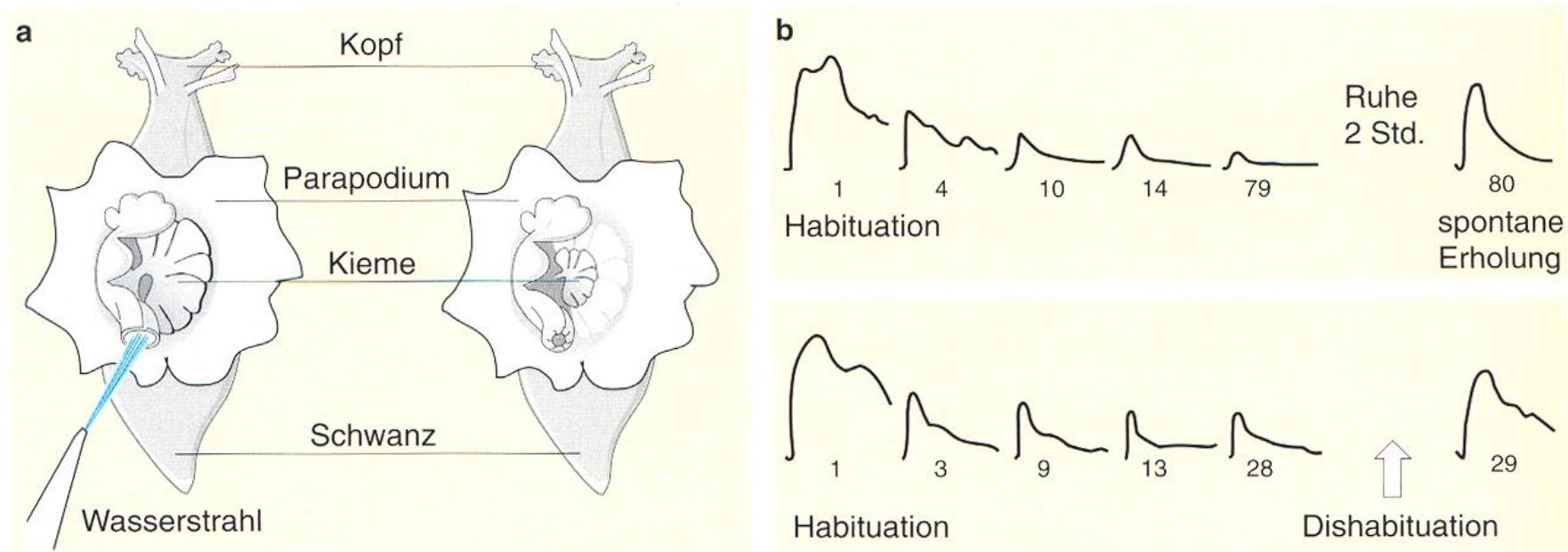
B Gill-withdrawal reflex circuit



Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Habituation und Sensibilisierung

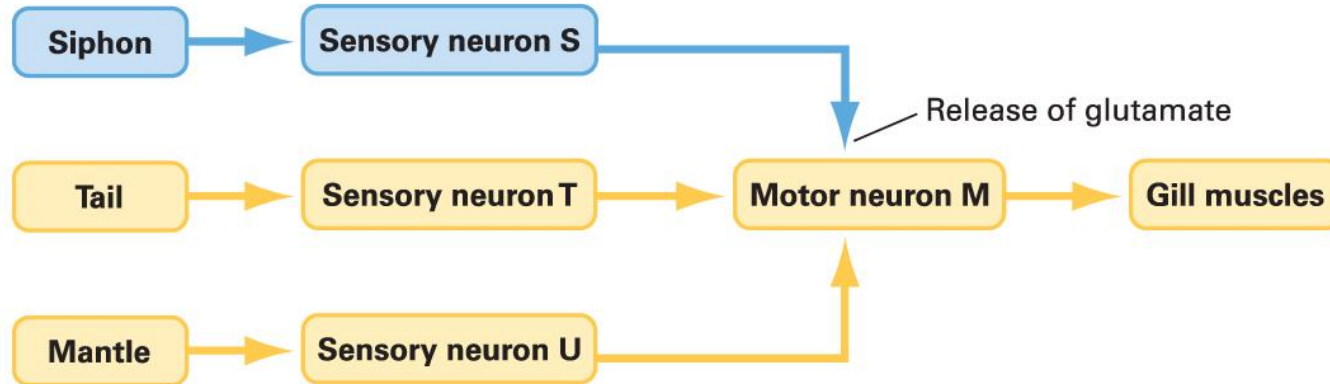
Habituation: Wiederholte Reizung des Siphons → zunehmend kürzere Kontraktion

Sensibilisierung: Aversiver Reiz (Schock) auf den Schwanz bewirkt, dass ein darauf folgender neutraler Reiz (z.B. leichte Berührung des Mantelgerüsts) verstärkte Abwehrreaktion auslöst (kann Minuten bis Wochen anhalten)

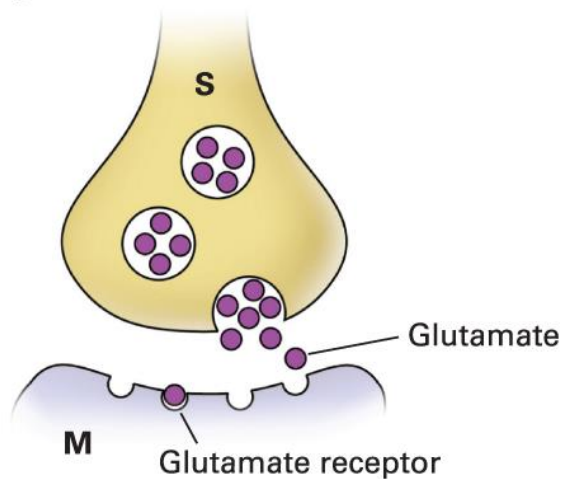


Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Habituation

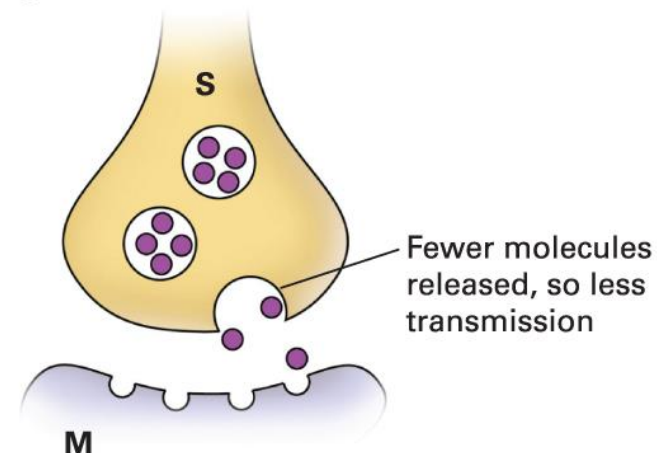
A



B



C



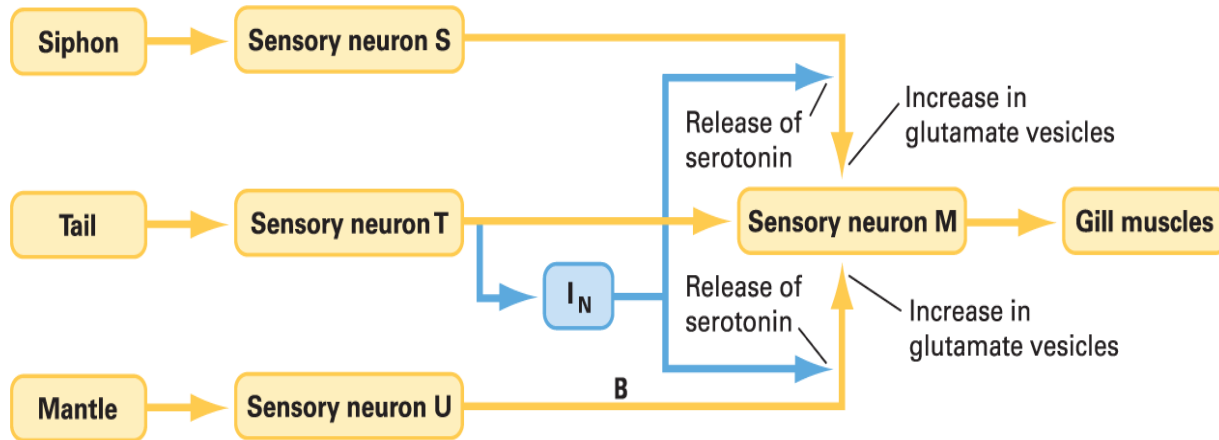
Aktivierungsabhängige prä-synaptische Hemmung

- Eine leichte Berührung des Siphons aktiviert die Kiemenrückzugsreaktion.
- Wird die Berührung wiederholt, habituiert die Reaktion allmählich
- Habituation beruht auf synaptischer Hemmung:
- Berührung des Siphons → sensorische Neuronen feuern → Neurotransmitter Glutamat wird in die Synapse ausgeschüttet → motorisches Neuron feuert
- Wiederholte Reizung → Abnahme der Transmitterausschüttung → Reduktion des Feuerns des motorischen Neurons
- Effekt dauert bis zu 10 Min. an
- Länger anhaltende Habituation beruht auf der Abnahme von Synapsen zwischen sensorischen und motorischen Neuronen

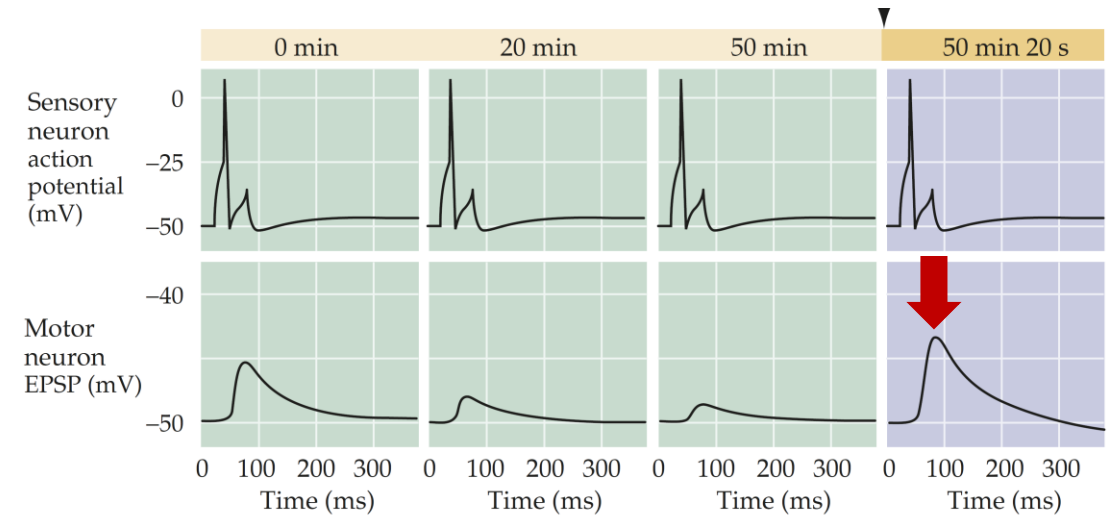
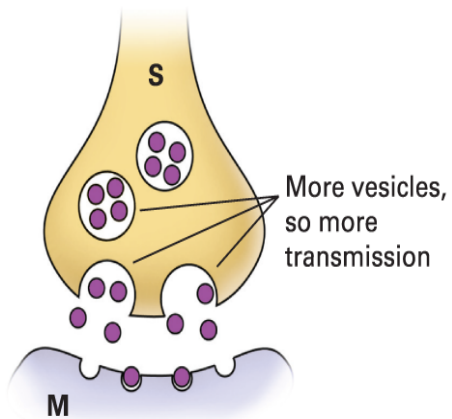
Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Worth Publishers

Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Sensibilisierung

A



B



(nach Squire and Kandel, 1999)

- Schock am Schwanz aktiviert sensorische Neurone T, das Motoneuron M aktiviert → Kiemenrückziehreflex
- Neurone T aktivieren modulatorische Interneurone (I_N) → diese schütten Neuromodulator Serotonin an die Axone der Neurone S und U aus
- Serotonin moduliert die Signalübertragung zwischen Neuron S und M, indem es Ausschüttung von Glutamat durch Neuron S verstärkt
- Nachfolgende Aktivierung von Neuron S → stärkere Glutamatfreisetzung → stärkere Aktivierung des Motoneurons M
- Der vorhergehende Schock hat das Tier für nachfolgende Siphon-Berührung sensibilisiert

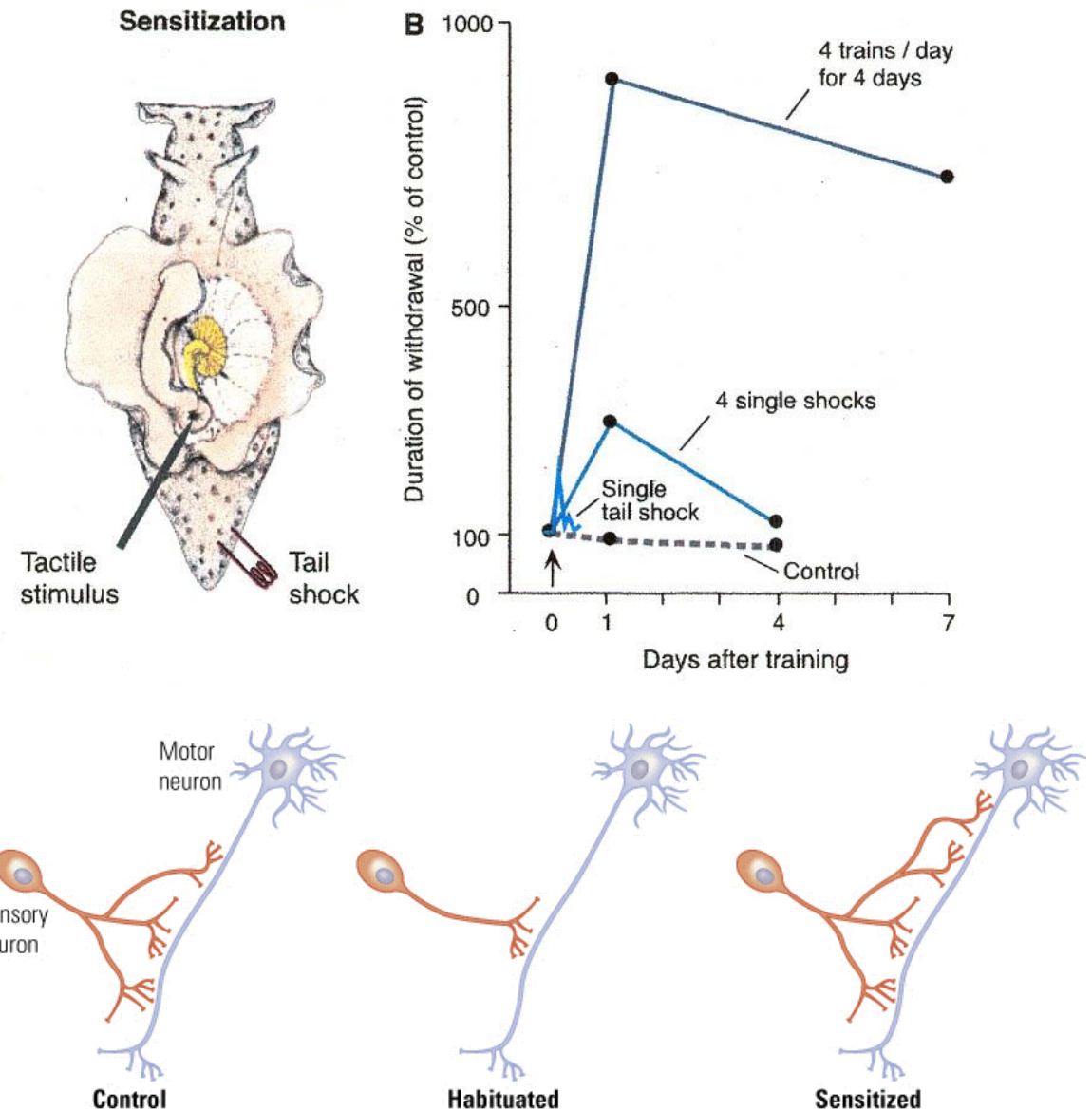
Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Wol

Langzeit-Sensibilisierung

Bei wiederholter Reizung wird kurzzeitige Sensibilisierung in eine Form von „Langzeitgedächtnis“ transformiert

Beruhrt auf strukturellen Veränderungen der synaptischen Verknüpfungen (z.B. Bildung neuer Synapsen)

Diese Veränderungen sind die Folge komplexer neurochemischer Vorgänge, die u.a. zur Aktivierung bestimmter Gene und zur Proteinsynthese führen



Übersicht

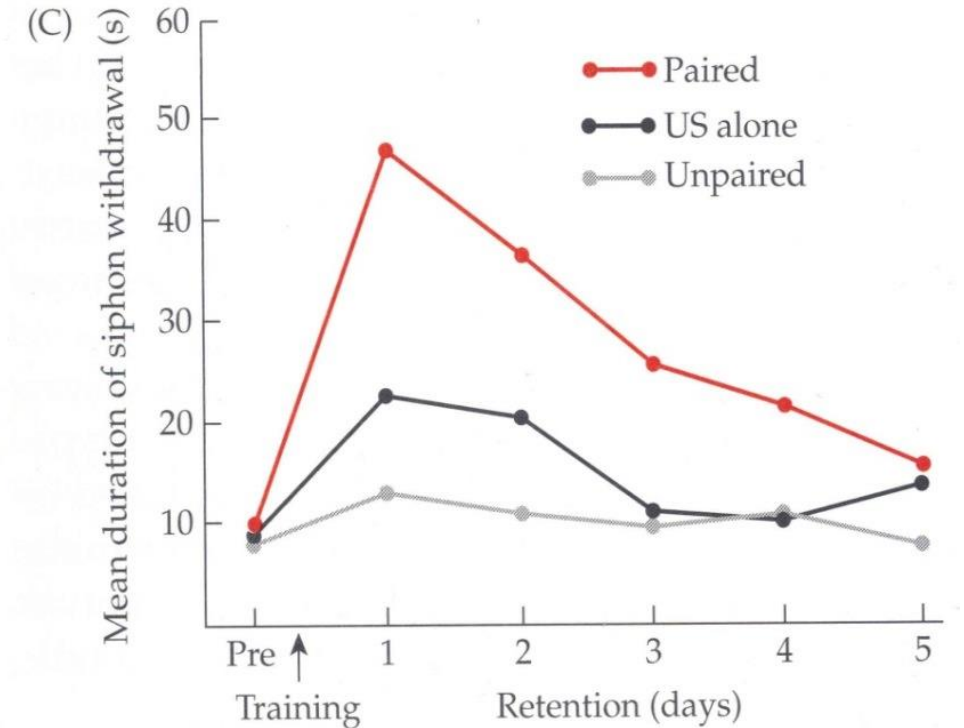
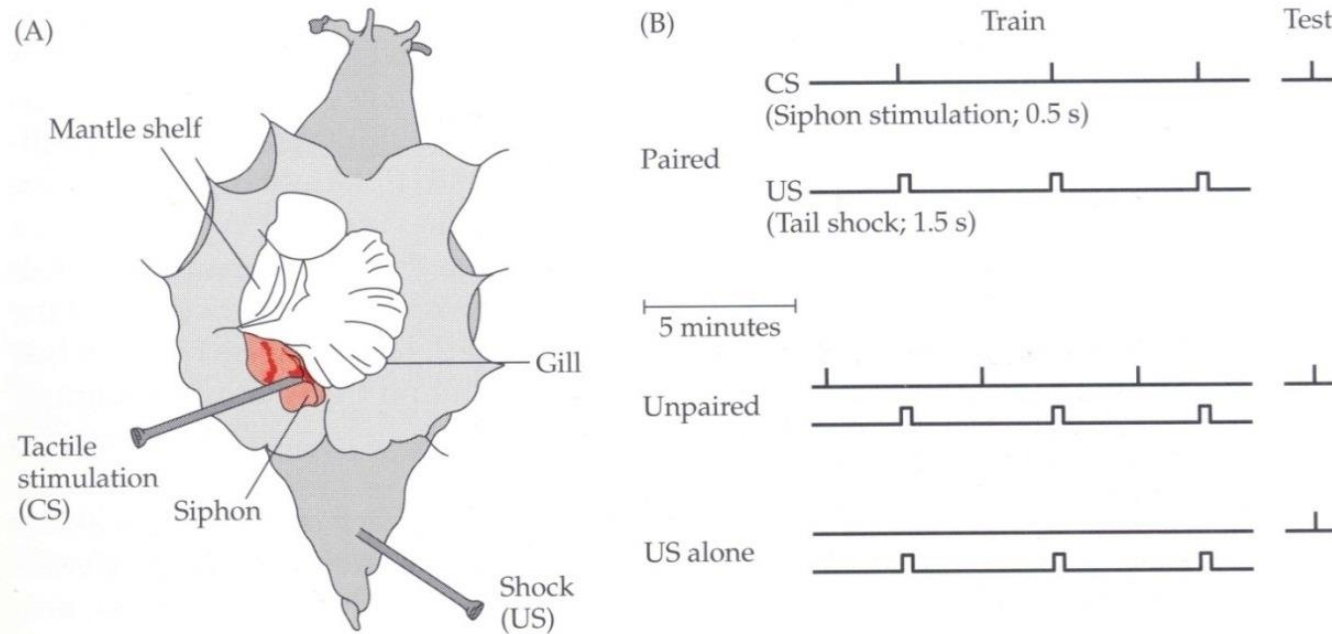
Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung

Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia

Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung

Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

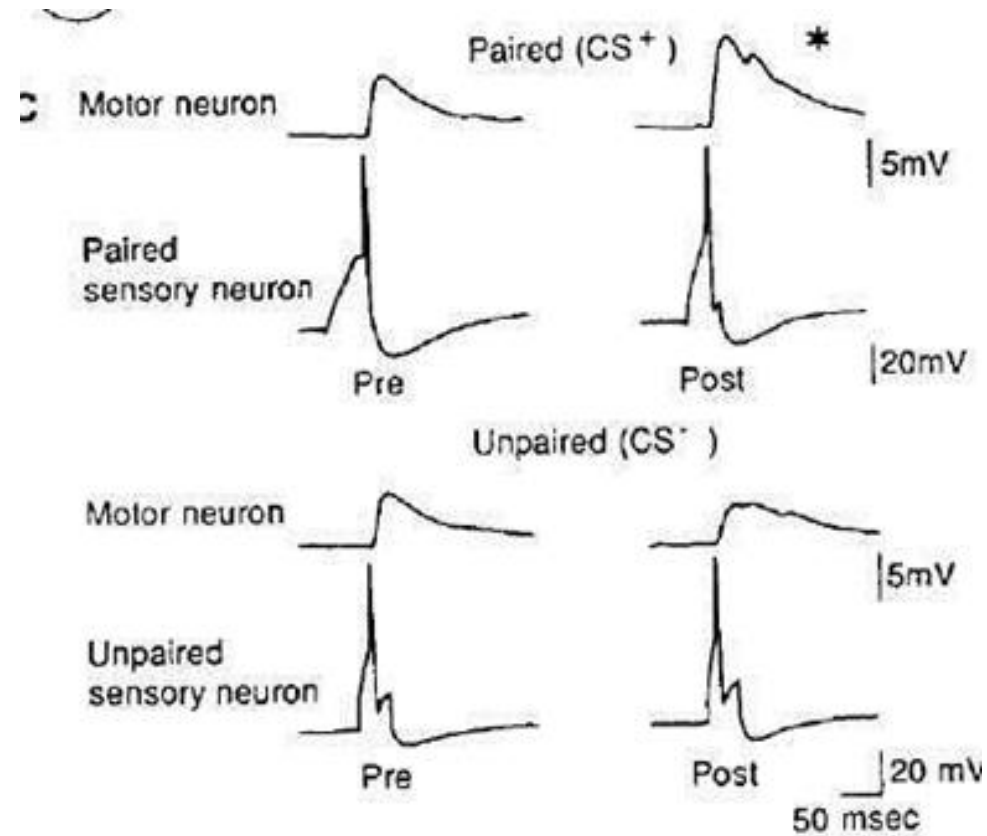
Klassische Konditionierung in Aplysia



- optimales CS - US Intervall: 0.5 s
- Rückwärtskonditionierung (US-CS) hat keinen Lerneffekt

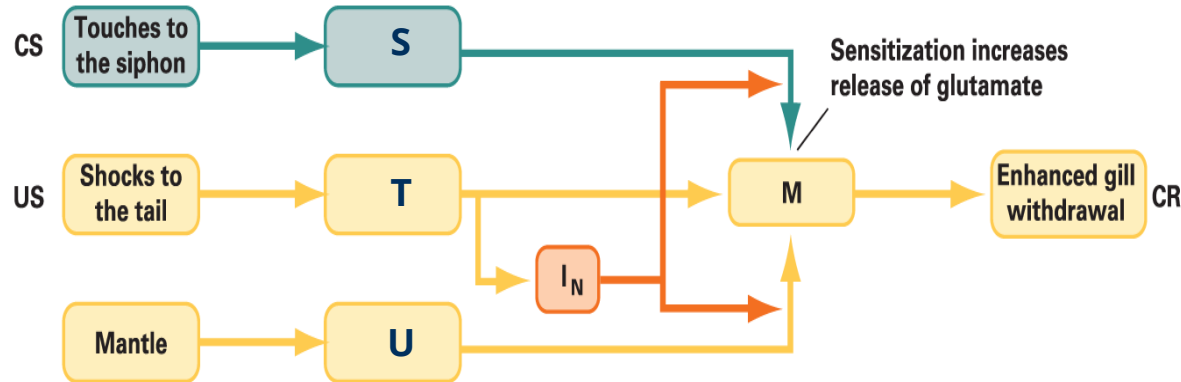
Klassische Konditionierung in Aplysia

Exzitatorische postsynaptische motorische
Potentiale Prä- und Post-Training



Klassische Konditionierung in Aplysia

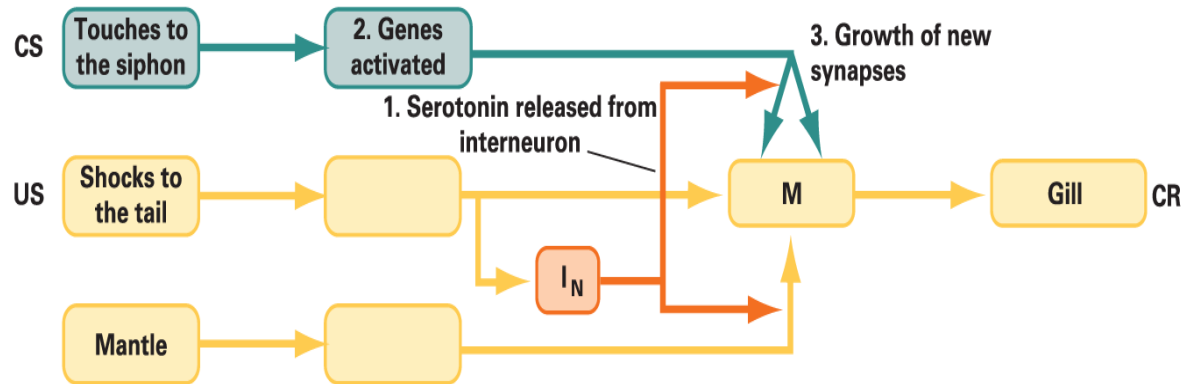
A



(A) Aktivitätsabhängige Verstärkung

- US (Schock) aktiviert Interneurone (I), die Synapsen mit Axonen der sensorischen Neurone S und U haben und (über Serotoninfreisetzung) präsynaptische Aktivitätsförderung (stärkere Glutamat-Ausschüttung) bewirken → stärkeres Feuern des Motorneurons M (Sensibilisierung)
- Wird Interneuron aktiviert, kurz *nachdem* ein CS das Feuern des Siphon-Neurons S ausgelöst hat, wird diese präsynaptische Aktivitätsförderung zusätzlich verstärkt
- Werden Interneurone dagegen aktiviert, *bevor* sensorische Neurone feuern (CS *nach* US) → keine Aktivitätsförderung

B



(B) Langanhaltende Konditionierung

- Langanhaltende klassische Konditionierung beruht auf Bildung neuer Synapsen zwischen den sensorischen Neuronen und den Motorneuronen sowie auf postsynaptischen Veränderungen in den Rezeptoren der Motorneurone
- Wachstum neuer Synapsen ist Folge einer Kaskade molekularer Mechanismen, die durch die Serotoninfreisetzung des Interneurons in Gang gesetzt werden und bestimmte Gene aktivieren

Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Worth Publishers

Klassisches Konditionieren mit drei Neuronen von Aplysia

Kandel und Tauc (1964):

Vor der Konditionierung:

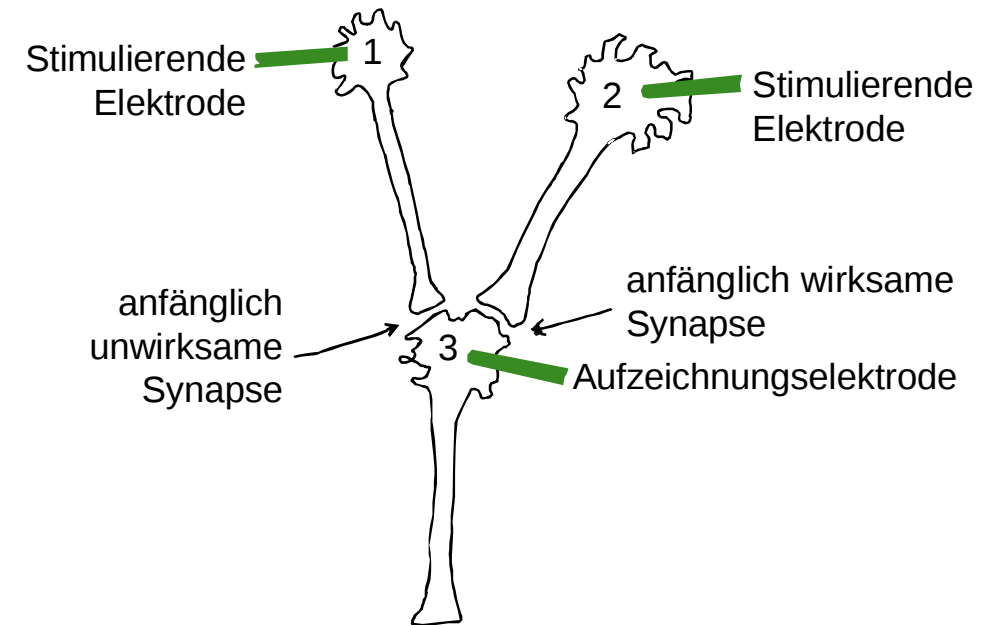
- Stimulation von Neuron 2 bewirkt starke Reaktion in Neuron 3
- Stimulation von Neuron 1 tat dies nicht

In mehreren Konditionierungsdurchgängen wurden Neuron 1 und Neuron 2 in rascher Folge stimuliert

Als Ergebnis entwickelte Neuron 1 die Fähigkeit, eine Reaktion im Neuron 3 auszulösen

Hielt ca. 20 Minuten an

Hing von zeitlicher Kontiguität ab



Zusammenfassung: Einfache Formen des Lernen in Aplysia

Table 7.6

Varieties of Learning in *Aplysia*

Paradigm	Associative	Stimulus-specific	Mechanism(s)	Short- or long-term
Habituation	No	Yes	Decrease in glutamate	Short-term cellular process
Sensitization	No	No	Serotonin-induced increase in glutamate	Short-term cellular process
Classical conditioning	Yes	Yes	1. Presynaptic activity—dependent enhancement of glutamate release from sensory neuron 2. Postsynaptic change in receptors of motor neuron 3. A cascade of intracellular molecular events that activate genes in the neuron's nucleus, causing an increase in the number of sensory-motor synapses	Short-term cellular process Long-term structural change

Abschließende Bemerkungen

Kandels Arbeiten waren bahnbrechende Leistung auf dem Weg zur Entschlüsselung der zellulären Mechanismen des Lernens

Aber: sehr basale Formen des Lernen bei Lebewesen mit sehr einfachen Nervensystemen!

Unterschiedliche Formen des klassischen Konditionierens werden über unterschiedliche neuronale Schaltkreise vermittelt

- Lidschlussreflex: Cerebellum
- Furchtkonditionierung: Amygdala
- Kontextuelles Konditionieren: Hippocampus

Übersicht

Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung

Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia

Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung

Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

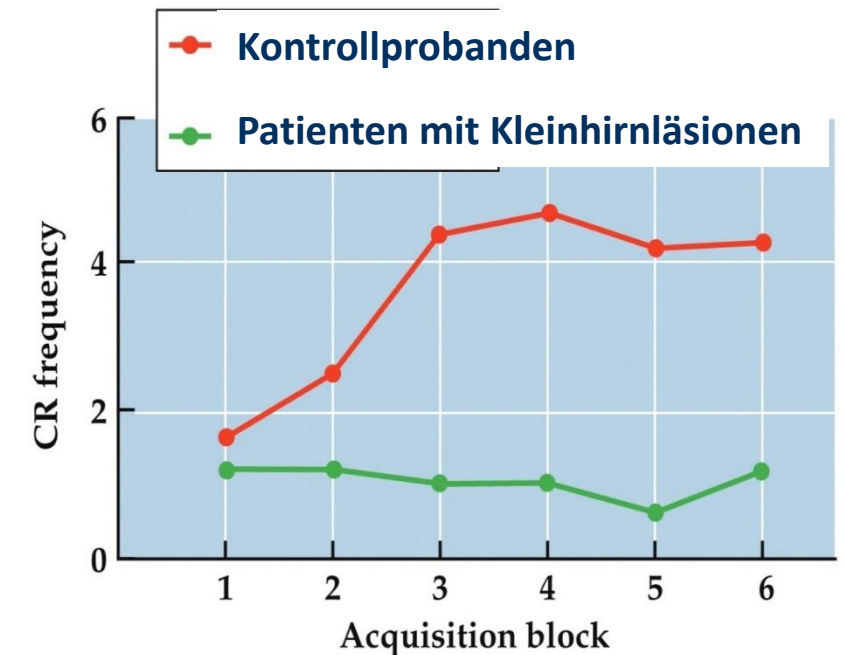
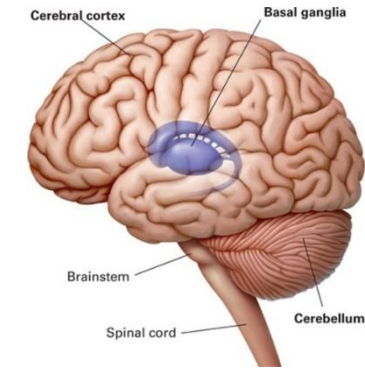
Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

Thompson und Kollegen:

- seit den 1980er Jahren Untersuchungen zu neuronalen Schaltkreisen der Lidschlusskonditionierung beim Kaninchen
- Zentrales Ergebnis: Das Kleinhirn (Cerebellum) spielt eine entscheidende Rolle bei der Lidschlusskonditionierung
- Läsionen der Cerebellums eliminieren Lidschlusskonditionierung

Daum et al. (1993)

- Läsionen des Cerebellums beeinträchtigt Lidschlusskonditionierung beim Menschen



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 8.20
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

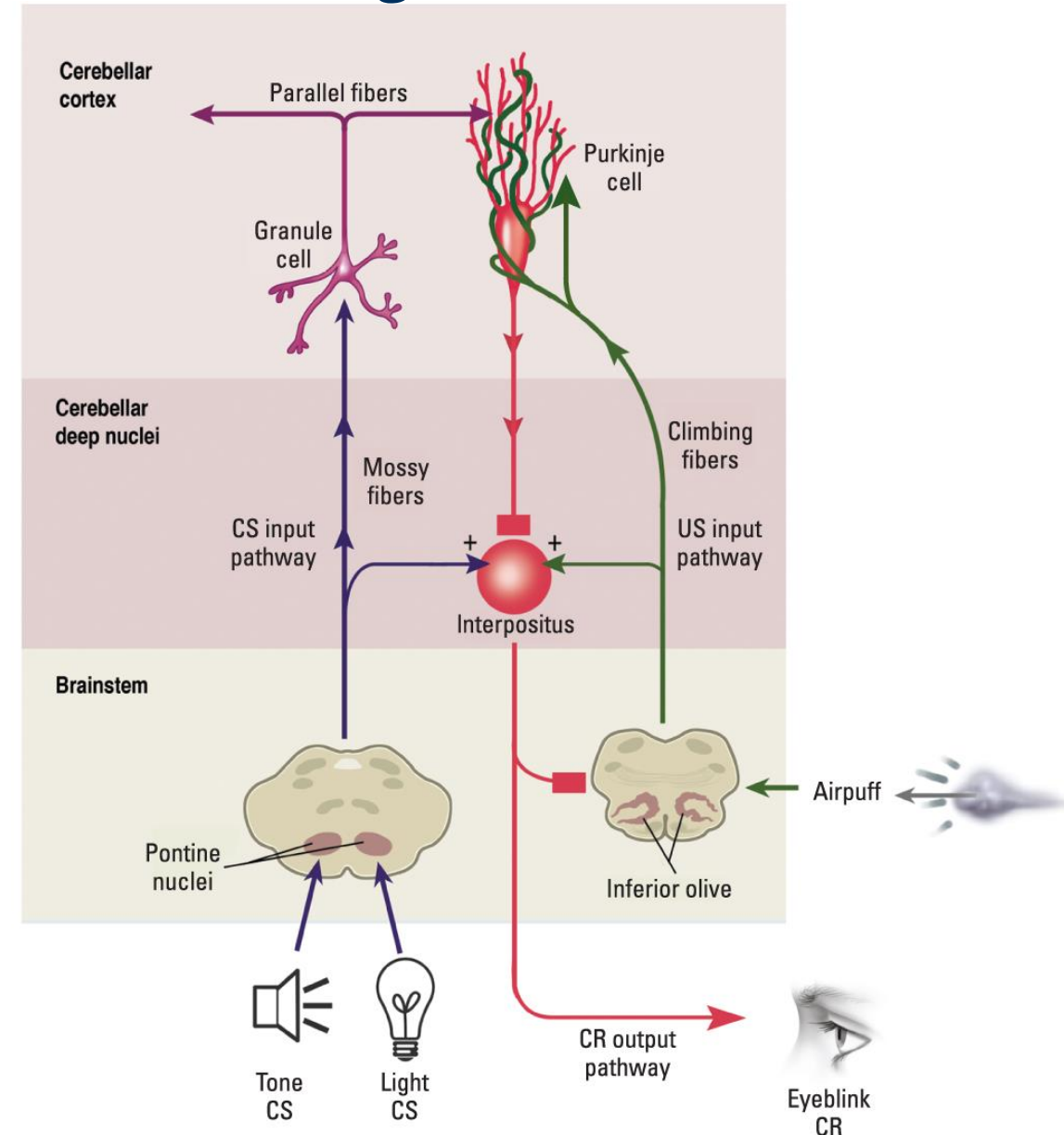
CS Input-Pfad: CS wird in Brückenkernen (nuclei pontis) im Hirnstamm verarbeitet und von dort wird Information über Moosfasern zu Granule-Zellen in der Kleinhirnrinde und zum N. interpositus (einem darunter liegenden Kleinhirnkern) geleitet

US Input-Pfad: Luftstoss aufs Auge aktiviert Neurone in der unteren Olive (Gruppe von Zellen im Hirnstamm), von dem aus US-Information zum N. interpositus und über die Kletterfasern zu Purkinje-Zellen geleitet wird

Konvergenzzonen: Purkinje-Zellen und N. interpositus sind Konvergenzzonen, in denen CS und US Information zusammenlaufen

CR Output-Pfad: Purkinje-Zellen bilden inhibitorische Synapsen mit dem N. interpositus, der Output zu Augenmuskeln und löst CR aus

Die **UR** ist ein Reflex, der nicht über das Cerebellum vermittelt ist



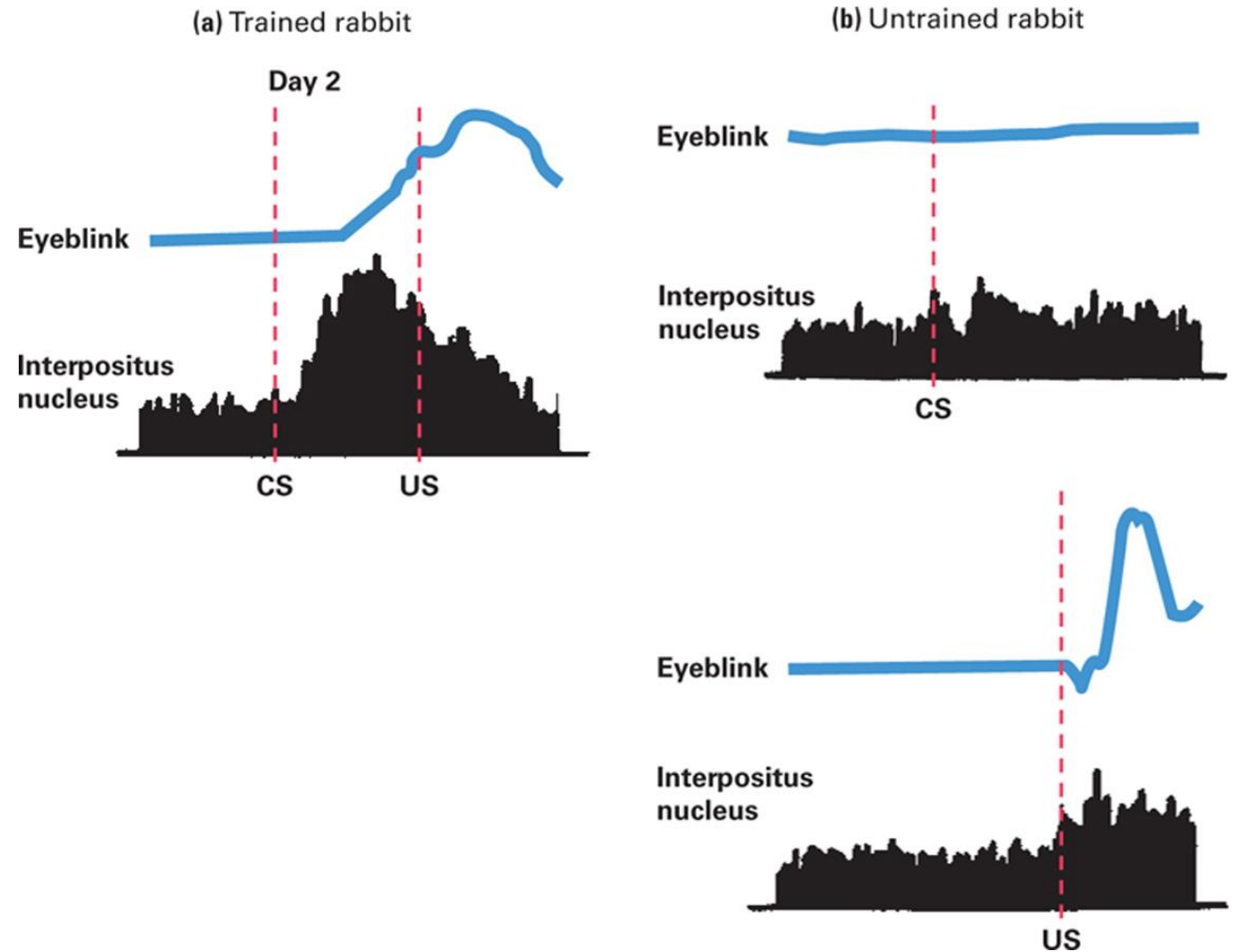
Elektrophysiologische Ableitungen im Cerebellum des Kaninchen während der klassischen Konditionierung

Ableitungen aus dem N. interpositus (McCormick & Thompson, 1984)

(A) Neuronale Aktivität ist eng mit der Lidschlagreaktionen korreliert und beginnt einige Millisekunden vorher

(B) Im untrainierten Tier löst der CS keine neuronale Aktivität aus

(C) Ein US allein löst ebenfalls keine neuronale Aktivität aus (obwohl er von einer Lidschlussreaktion gefolgt wird), was im Einklang damit steht, dass die UR nicht über das Cerebellum vermittelt ist



Elektrophysiologische Ableitungen im Cerebellum des Kaninchen während der klassischen Konditionierung

Purkinje-Zellen feuern spontan auch wenn kein Reizinput vorhanden ist

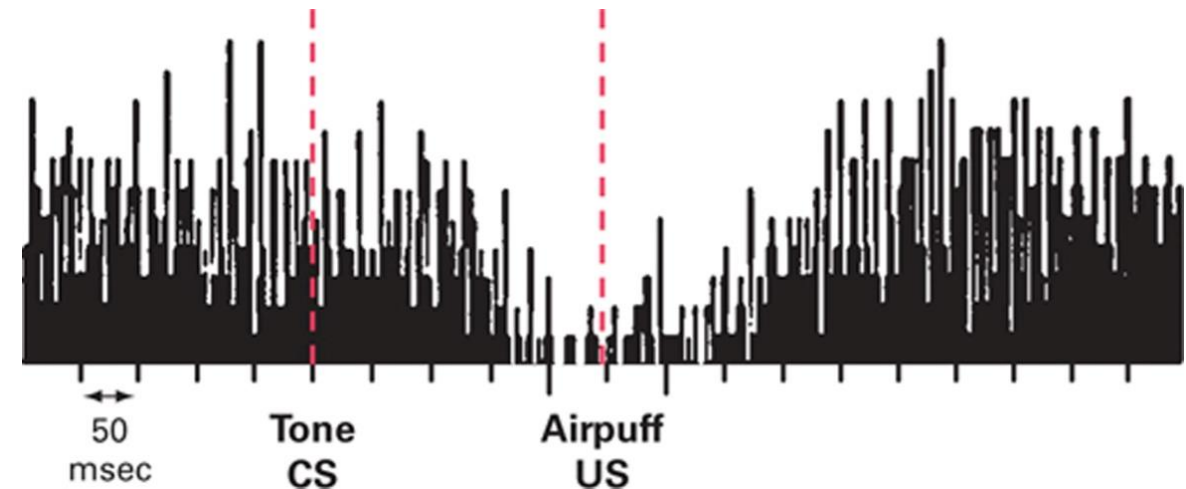
Im trainierten Tier ist die normalerweise hohe Aktivität der Purkinje-Zellen nach dem CS deutlich reduziert und setzt nach dem US wieder ein

Die wiederholte CS-US-Paarung führt zu einer Abnahme der Stärke der Synapsen an den Purkinje-Zellen

Dies führt zu einer Reduktion der CS-bedingten Aktivität in der Purkinje-Zellen (*Langzeit-Depression*)

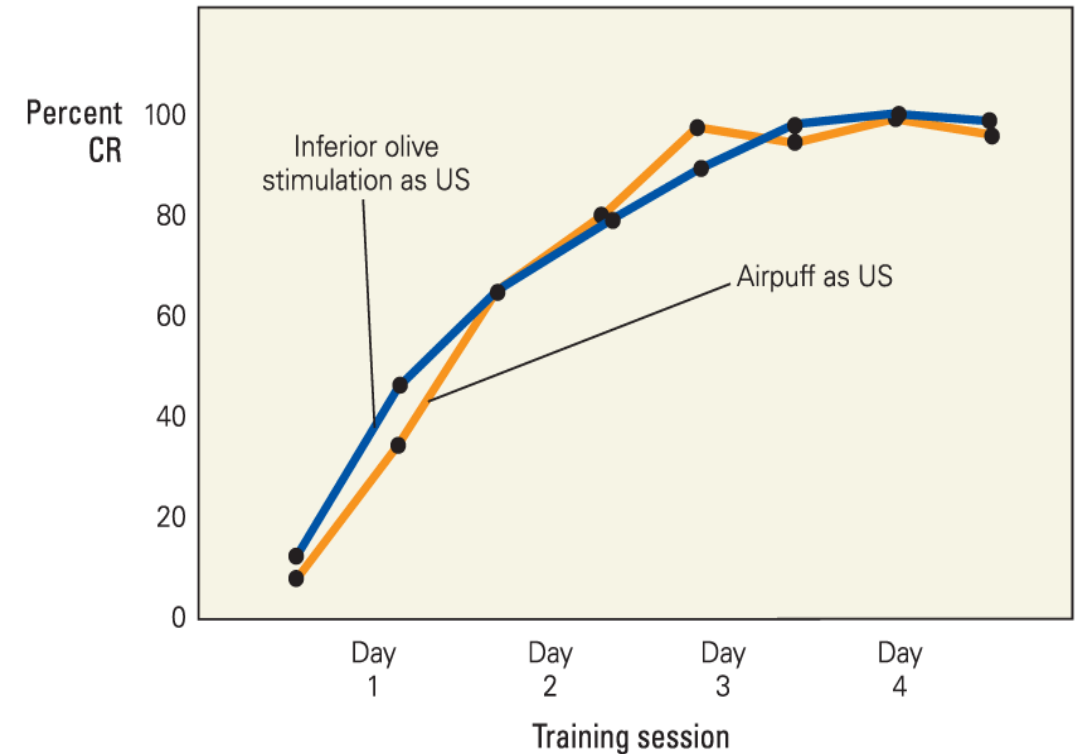
Da Purkinje-Zellen den N. interpositus hemmen, führt die reduzierte Aktivität der Purkinje-Zellen zur Aufhebung dieser Hemmung → N. interpositus kann feuern und die CR auslösen

**Aktivität von Purkinje-Zellen
in einem konditionierten Kaninchen**



Konditionierung durch direkte Gehirnstimulation

- Elektrische Stimulation der unteren Olive (anstelle des Luftstoß-US) führt zu Lidschlusskonditionierung
- Direkte elektrische Stimulation der Brückenkerne (CS) und der unteren Olive (US) führt ebenfalls zu Konditionierung, ohne dass externe Reize dargeboten werden
- Wenn die Region gereizt wird, die normalerweise durch den CS aktiviert wird, lösen danach auch reale CS (z.B. Töne) die CR aus



Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Worth Publishers

Nochmal Rescorla-Wagner...

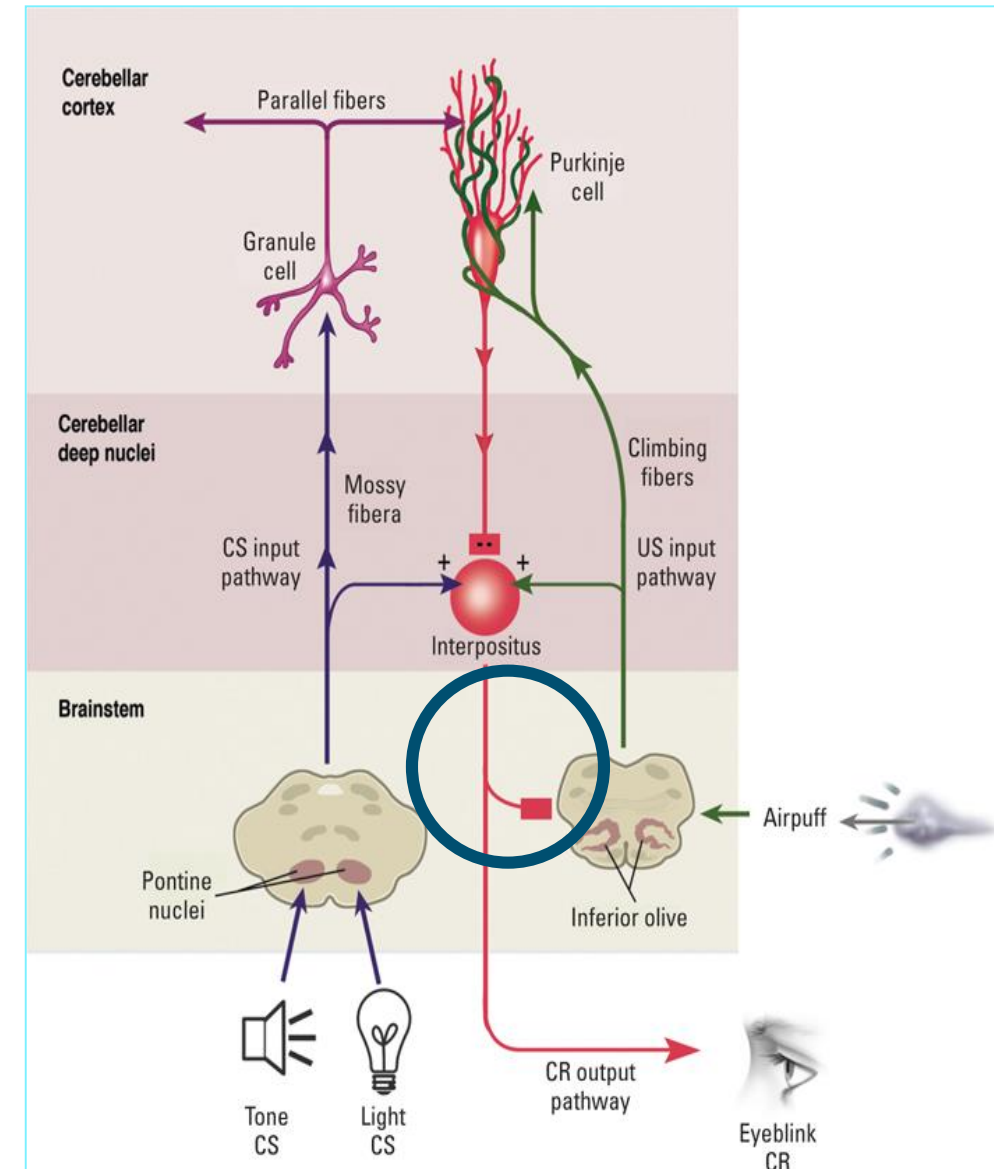
Hemmende Verbindung vom N. interpositus zur unteren Olive

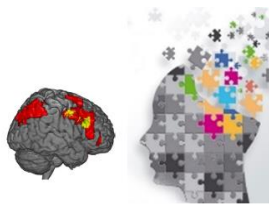
Im trainierten Tier führt die Auslösung der CR durch die Aktivität des N. interpositus gleichzeitig zur Hemmung der unteren Olive, so dass diese keine US-Information mehr an die Purkinje-Zellen sendet

Aktivität in der unteren Olive spiegelt also den Input durch den tatsächlichen US minus die "Erwartung" des US aufgrund des CS (die sich in der Stärke der durch den N. interpositus ausgelösten Hemmung der Olive spiegelt)

→ untere Olive kodiert vermutlich den Vorhersagefehler (= tatsächliche US-Intensität minus erwartete US-Intensität)

Sears & Steinmetz (1991): im Verlauf der Konditionierung nimmt Aktivität der unteren Olive mit zunehmender Vorhersagbarkeit des US ab (wie von R&W vorhergesagt!)





Vorlesung Lernen und Gedächtnis
Modul A2

Neurobiologische Grundlagen des Klassischen Konditionierens II: Furchtkonditionierung

Prof. Dr. Thomas Goschke

Überblick

Grundprinzip des Klassischen Konditionieren

Varianten: Lidschlagkonditionierung u. Furchtkonditionierung

Grundlegende Phänomene

- Akquisition, Extinktion, Spontanerholung
- Disinhibition, Rekonditionierung, Renewal, Reinstatement
- Effekte der zeitlichen CS-US-Relation
- Generalisierung und Diskrimination

Was wird gelernt

- Was ist die konditionierte Reaktion?
- S-R Lernen oder S-S Lernen?
- Kontiguität oder Kontingenz?
- Konditionierte Inhibition
- Blockierungseffekt

Das Rescorla-Wagner-Modell

Probleme für das Modell

- Latente Inhibition
- Konfigurales Lernen

Biologische Einschränkungen

Übersicht

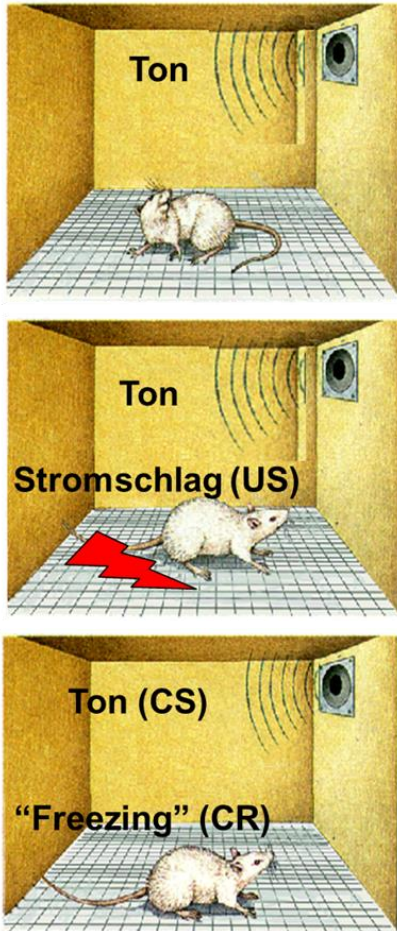
Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung

Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia

Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung

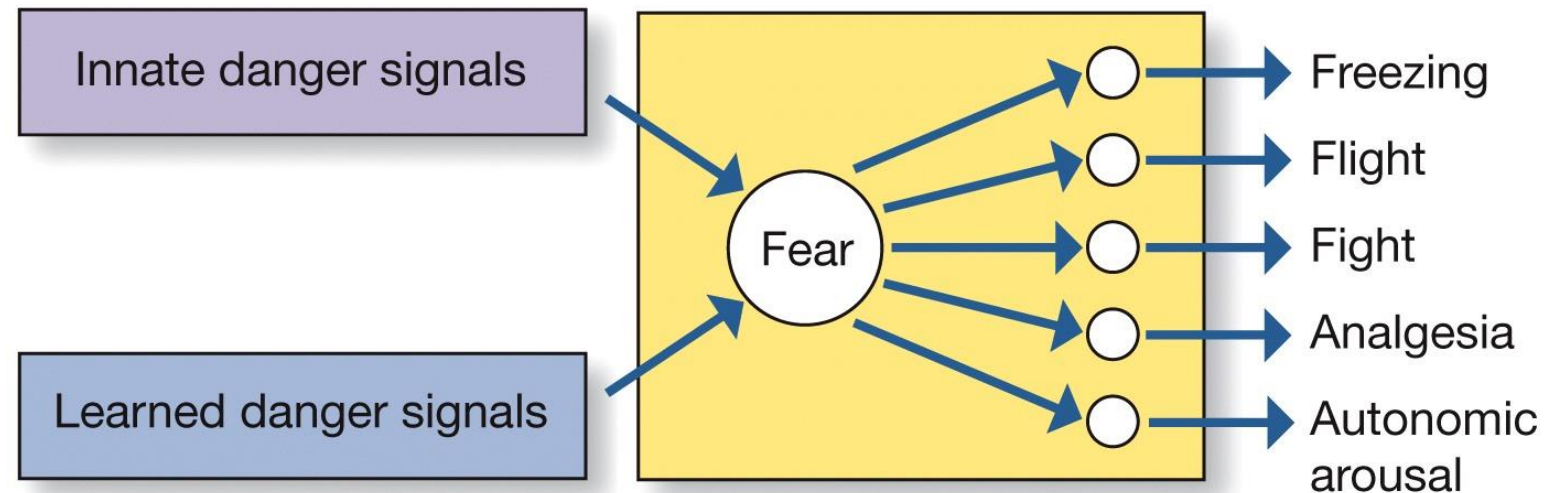
Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

Konditionierte emotionale Reaktion und Furchtsystem



Das Furcht- und Vermeidungssystem ist ein adaptives Reaktionssystem, das Verhaltensweisen und Reaktionen des autonomen Nervensystems vermittelt, deren Funktion ist, das Lebewesen vor Gefahren zu schützen

Wird durch angeborene oder erlernte Gefahrensignale aktiviert



THE NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY 2e, Figure 19.1
© 2014 Sinauer Associates, Inc.

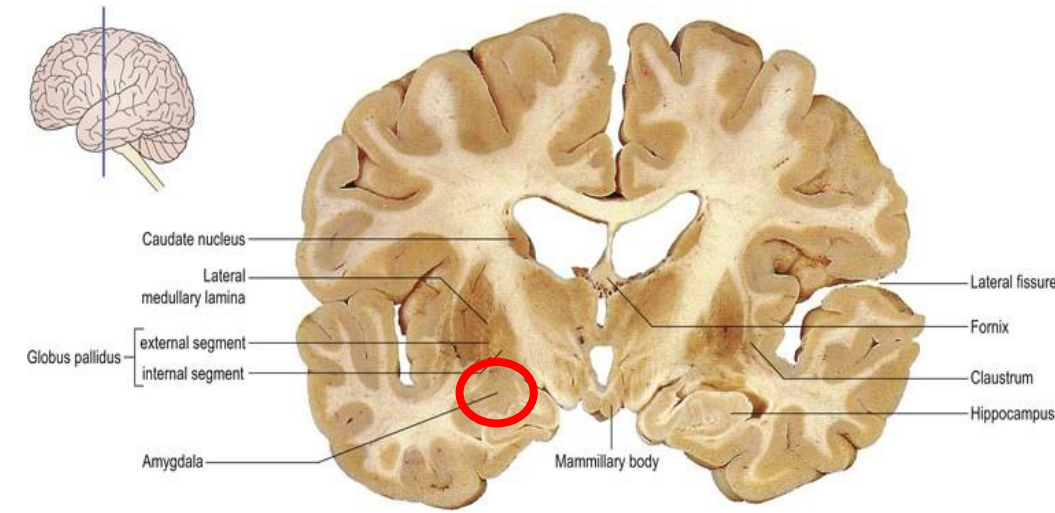
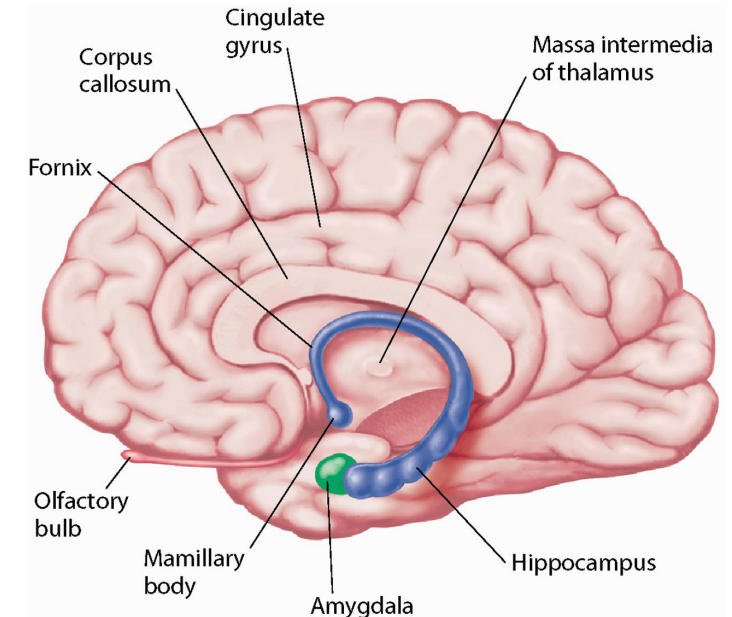
Amygdala

Funktionen

- Verarbeitung der Salienz / Bedeutsamkeit von Reizen
- Erwerb konditionierter Furchtreaktionen
- Assoziation sensorischer Reize mit autonomen Reaktionen
- Modulation der Gedächtnisspeicherung emotionaler Ereignisse

Evidenz

- Amygdala-Läsion reduziert Ausschüttung von Stresshormonen
- Elektrische Reizung des zentralen Kerns der Amygdala kann Furchtreaktionen auslösen
- Elektrische Reizung der Amygdala bei Patienten, die wegen Epilepsie hirngchirurgisch behandelt werden mussten, kann Angstgefühle auslösen (Halgren et al., 1978; Gloor et al., 1982)
- Emotionale Reize (z.B. ängstliche Gesichter) aktivieren die Amygdala in funktionellen Bildgebungsstudien



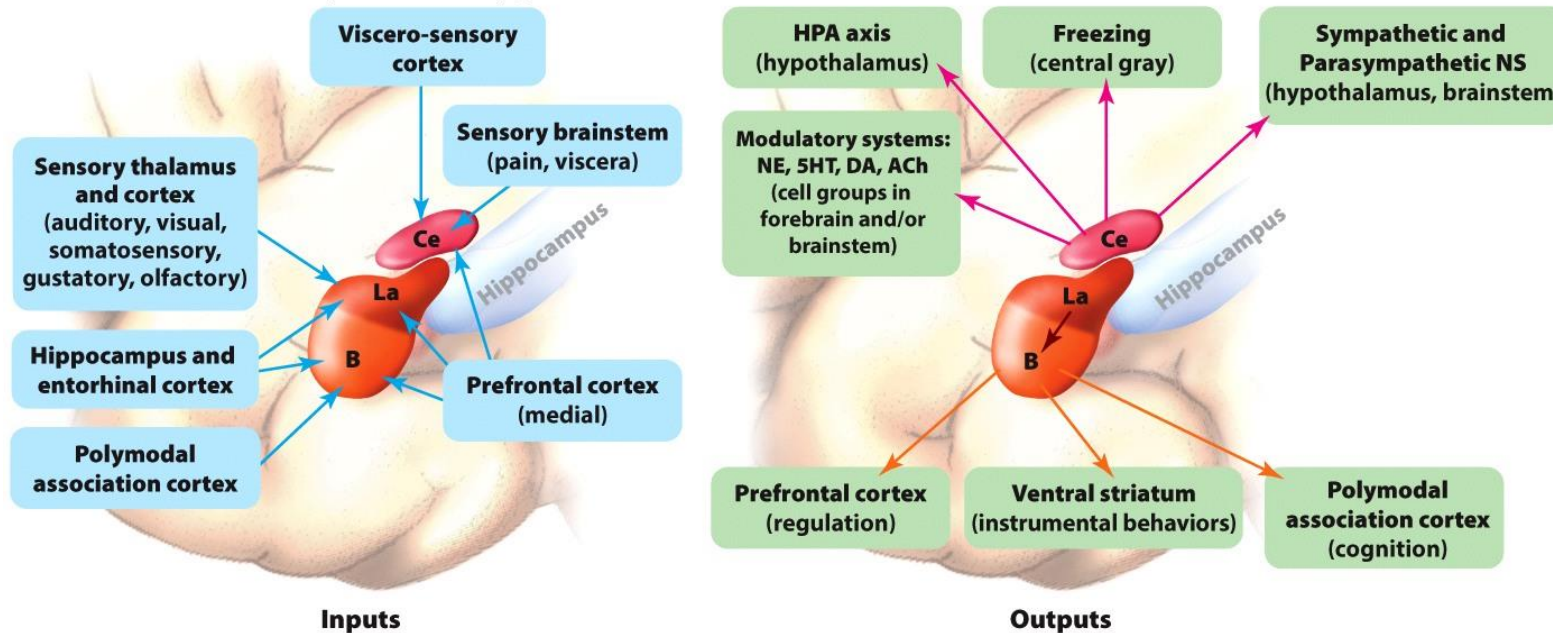
Amygdala: Struktur und Konnektionen

Lateraler Kern (La): Inputregion für sensorische Information

Zentraler Kern (Ce): Outputregion mit efferenten Verbindungen zu subkortikalen Zentren für die Steuerung autonomer u. endokriner Reaktionen

Basaler Kern (B): Efferente Verbindungen zum Striatum, das an instrumentellen Reaktionen beteiligt ist

Location and circuitry of the amygdala



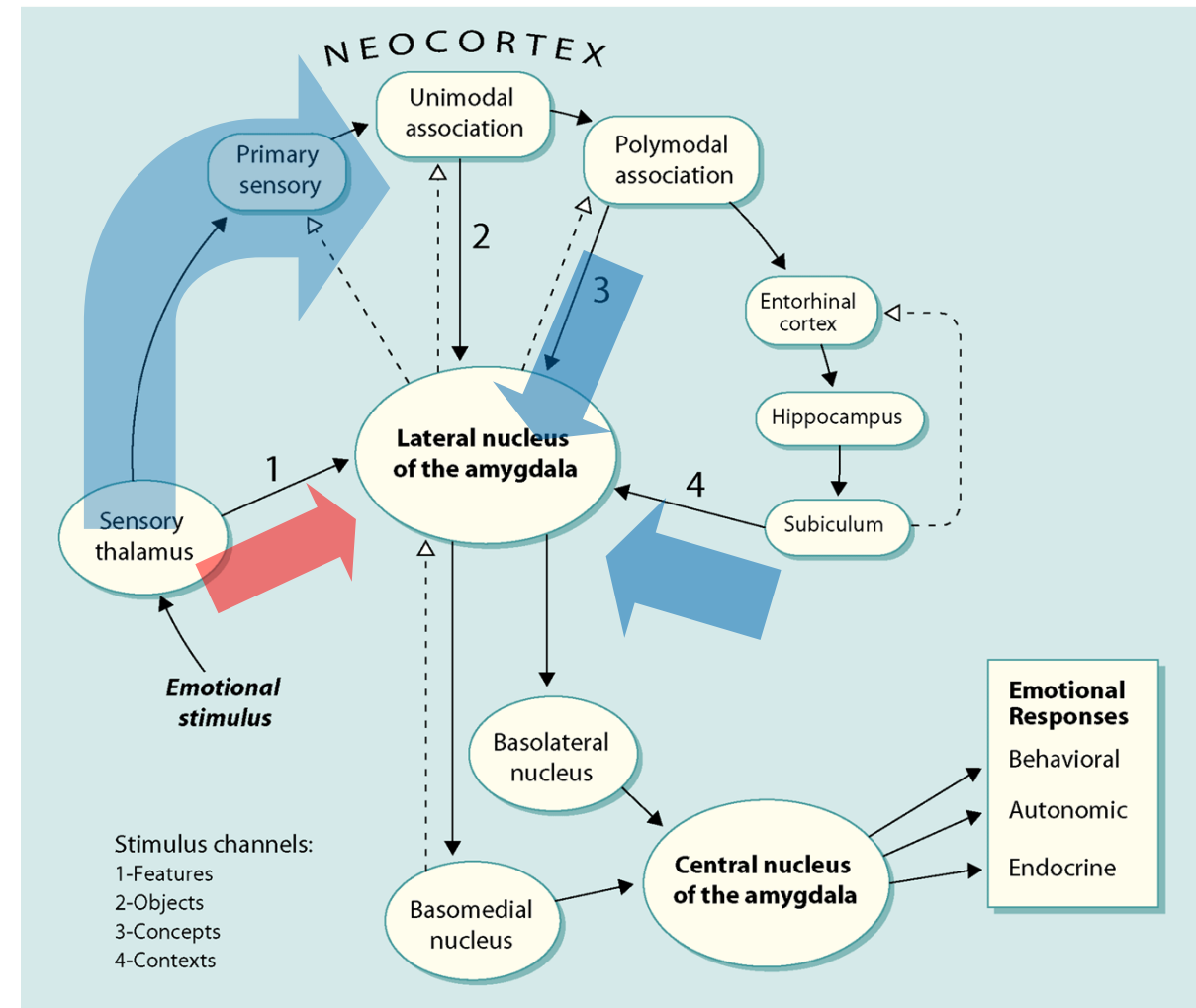
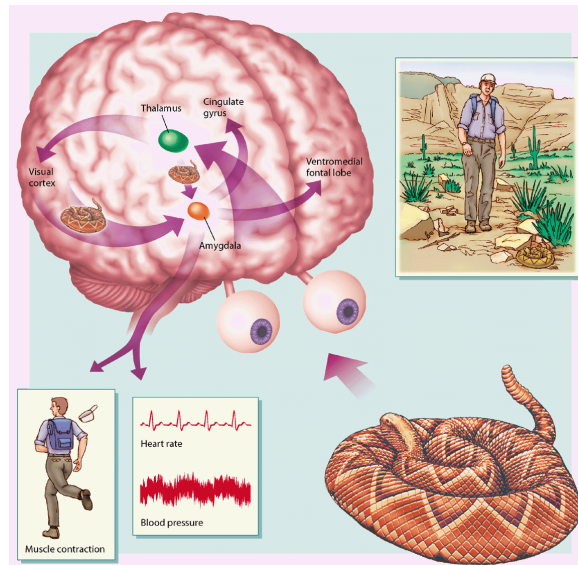
Hirnregionen	Verhaltens- und physiologische Reaktionen
lateraler Hypothalamus	sympathische Aktivierung: erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, Blässe
dorsaler motorischer Kern des N. vagus	parasympathische Aktivierung: Magengeschwüre, Blasen- und Darmentleerung
Nc. parabrachialis	erhöhte Respiration
ventrales tegmentales Feld	Verhaltenserregung (Dopamin)
Locus coeruleus	erhöhte Vigilanz (Noradrenalin)
dorsaler lateraler tegmentaler Kern	corticale Aktivierung (Acetylcholin)
Nc. reticularis der caudalen Pons	vermehrte Schreckreaktion
zentrales Höhlengrau	Verhaltensstarre (Einfrieren)
trigeminaler, facialis motorischer Kern	Gesichtsausdruck der Angst
Nc. paraventricularis	ACTH, Glucocorticoid-Freisetzung
Nc. basalis	corticale Aktivierung

Abbildung 11.2: Einige wichtige Hirnregionen, die einen Informationszustrom vom Zentralkern der Amygdala erhalten, und die von diesen Regionen gesteuerten emotionalen Reaktionen. (Aus Davis, M. Trends in Pharmacological Sciences, 1992, 13, 35-41.)

Theorie zweier neuronaler Wege der Furchtgenese von LeDoux

Amygdala erhält sensorische Information

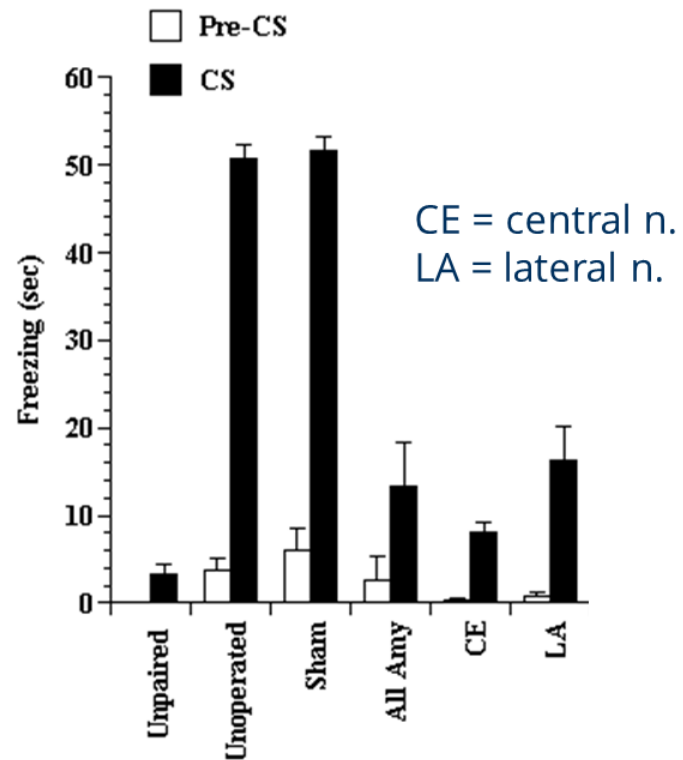
- von neokortikalen Assoziationsregionen → emotionale Reaktionen aufgrund kognitiver Bewertung
- von sensorischen Thalamuskernen → emotionale Reaktion auf früher Stufe der Reizverarbeitung („Frühwarnsystem“)
- Evidenz: einfache auditorische Furchtkonditionierung bleibt nach Läsion des auditorischen Kortex intakt (LeDoux et al. 1984)



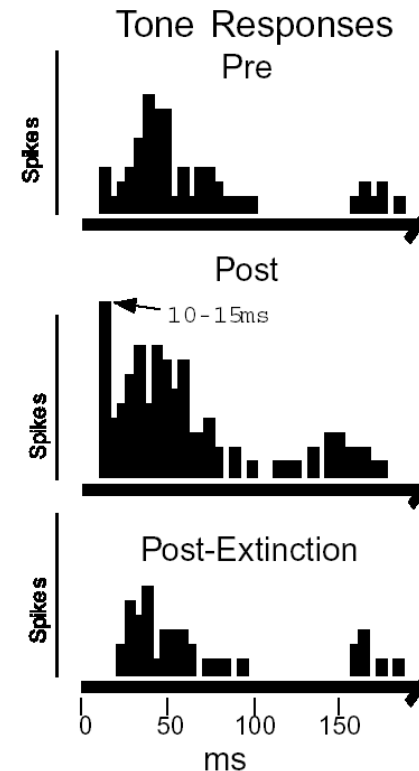
© W. W. Norton

Empirische Evidenz

Läsionen des zentralen oder lateraler
Kerns der Amygdala eliminieren
Furchtkonditionierung



Amygdala-Neuronen zeigen nach
auditorischer Furchtkonditionierung erhöhte
Feuerungsrate auf auditorischen CS



Furchtkonditionierung geht mit
Veränderungen synaptischer
Verbindungen in der Amygdala
einher

Veränderungen emotionalen Verhaltens bei Patienten mit Amygdala-Läsionen

Amygdala-Läsionen (z.B. infolge seltener Krankheiten oder aufgrund hirnochirurgischer Eingriffe bei nicht behandelbarer Epilepsie)

- Beeinträchtigen das Erkennen negativer, insb. ängstlicher Gesichtsausdrücke (Anderson et al., 2000; Adolphs et al., 2001)
- Eliminieren die bevorzugte Wahrnehmung negativer affektiver Reize (Anderson & Phelps, 2001)
- Beeinträchtigen den Erwerb konditionierter Furchtreaktionen (Bechara et al., 1995; LaBar et al., 1995)
- Führen mitunter zum Erleben reduzierter Angst

Komponenten des Furchtsystems, die durch Erfahrung modifiziert werden können

Das Furchtsystem verknüpft sensorische Information mit defensiven Reaktionen

Der laterale Kern der Amygdala erhält sensorische Information vom Thalamus, perirhinalen Cortex und Hippocampus

Der basale Kern enthält zwei Arten von Neuronen:

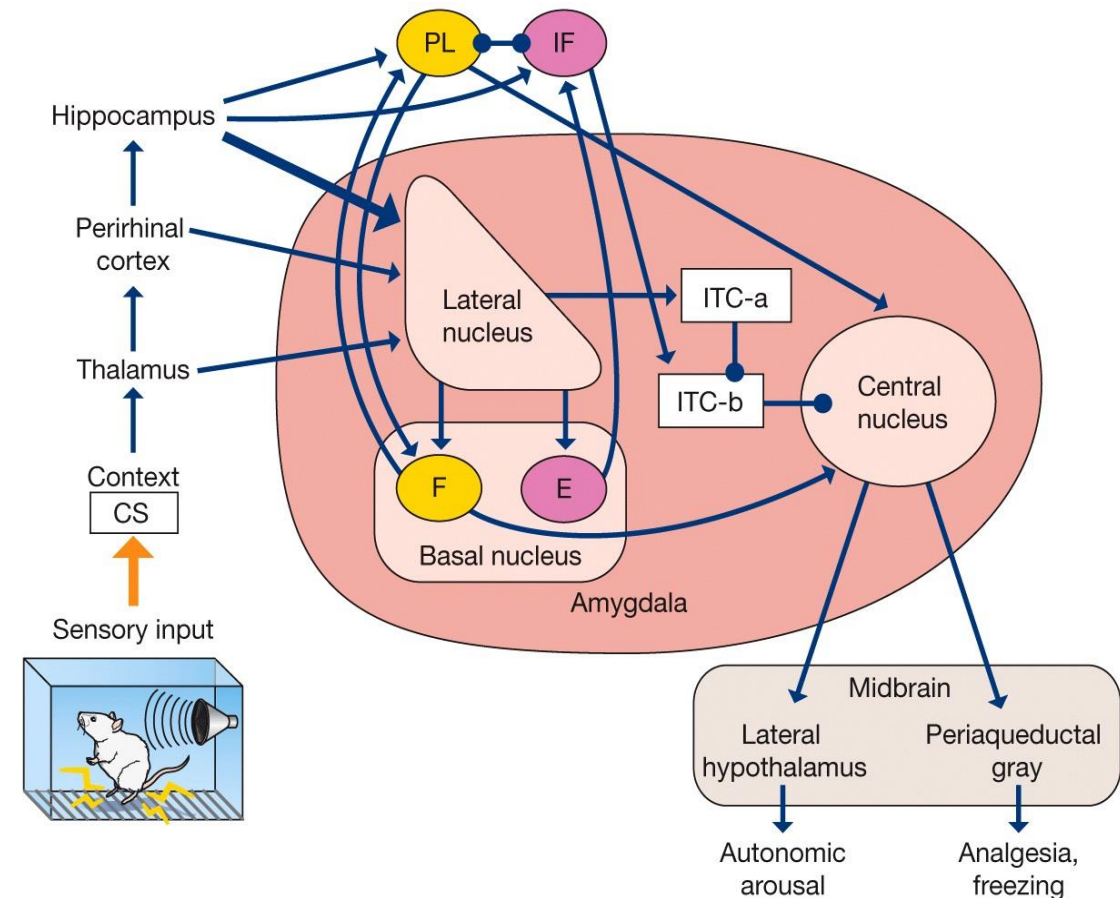
“Furchtneurone” (F):

- Haben exzitatorische Projektionen zum zentralen Kern (und zum prälimbischen Präfrontalcortex)
- sind aktiv, wenn Furchtreaktionen ausgelöst werden

“Extinktionsneurone” (E)

- sind aktiv, wenn Furchtreaktionen gelöscht wurden
- projizieren zu GABAergen ITC-b Neuronen (intercalated cells), die sich zwischen den basolateralen und zentralen Kernen der Amygdala befinden und Neurone im zentralen Kern hemmen

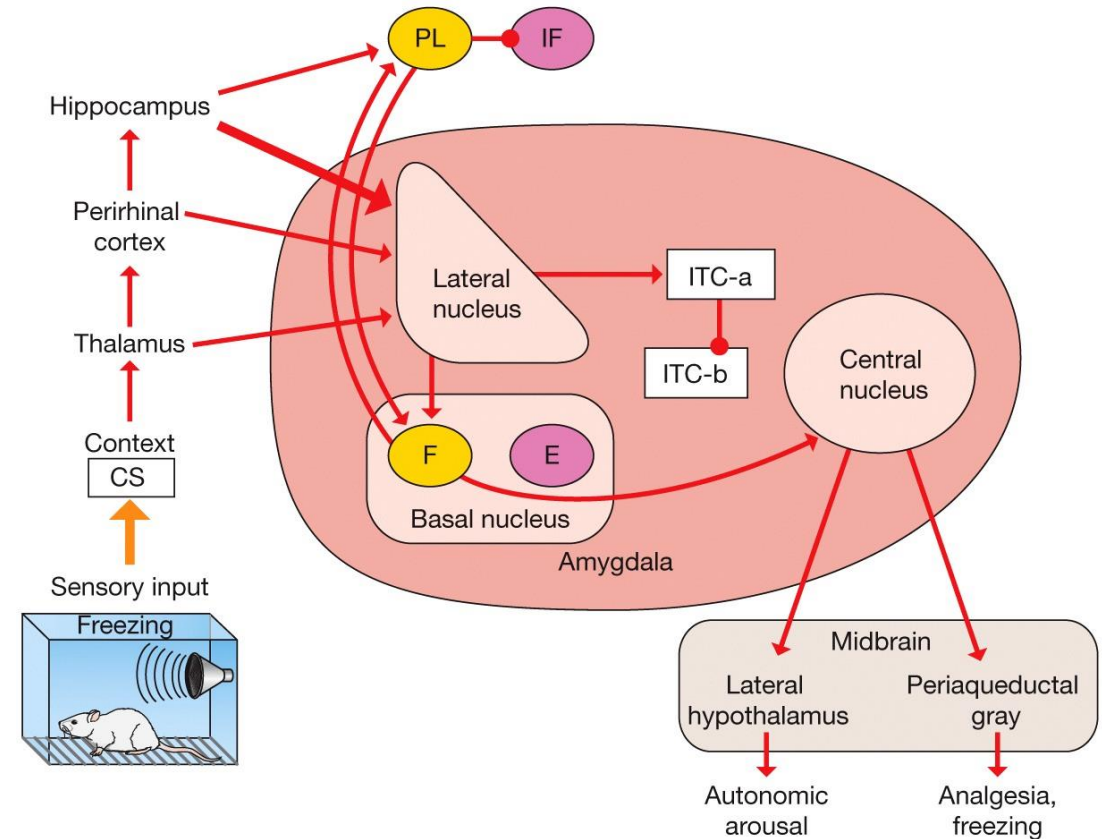
Der zentrale Kern kontrolliert Strukturen im Mittelhirn, die die Expression von Furchtreaktionen regulieren



PL = prelimbic; IF = infralimbic; F = fear; E = extinction.

Bei der Furchtkonditionierung werden synaptische Verbindungen zwischen sensorischen Regionen und der lateralen Amygdala modifiziert

- Wenn ein aversives Ereignis eintritt, werden Synapsen verstärkt, die sensorische Repräsentationen (CS, Kontext) mit Neuronen in der lateralen Amygdala und im prälimbischen Cortex verstärkt.
- Eine erneutes Auftreten dieser Reize aktiviert das Furchtsystem
- Der hemmende Einfluss der ITC-b-Neurone auf den zentralen Kern der Amygdala wird aufgehoben und die Furchtneurone werden aktiviert



THE NEUROBIOLOGY OF LEARNING AND MEMORY 2e, Figure 19.3
© 2014 Sinauer Associates, Inc.

PL = prelimbic; IF = infralimbic; F = fear; E = extinction.

Können emotionale Reaktionen ohne bewusste Erinnerung an das furchtauslösende Ereignis gelernt werden?

Beruhend bewusste Erinnerungen an emotionale Erlebnisse und konditionierte Furchtreaktionen auf separaten Gehirnsystemen?

Anekdotische Fallberichte

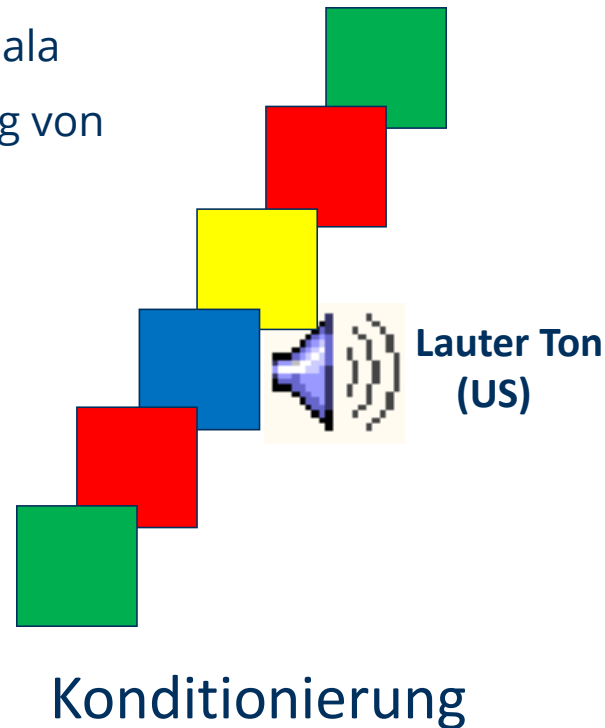
- Personen zeigen mitunter nach traumatischen Erlebnissen emotionale Reaktionen auf konditionierte Reize, ohne sich an das Erlebnis erinnern zu können (Bagby, 1928; Christianson & Nilsson, 1989)
- Claparede (1911): Mit Nadel gestochener Korsakoff-Patient
- Korsakoff (1889): Furchtreaktion bei Anblick des Elektroschock-Koffer bei amnestischem Patient
- Erwerb emotionaler Präferenzen bei amnestischen Patienten (Johnson, Kim & Risse, 1985; Damasio, Tranel & Damasio, 1989)

Amnestische Patienten scheinen emotionale Reaktionen auf Reize erlernen zu können, auch wenn sie sich nicht an das auslösende Ereignis erinnern können

Doppelte Dissoziation von Furchtkonditionierung und deklarativem Gedächtnis nach Amygdala- vs. Hippokampusläsionen

Probanden

- SM046: Bilaterale Zerstörung der Amygdala, intakter Hippokampus
- WC1606: Bilaterale Läsion d. Hippokampus; intakte Amygdala
- RH1951: Bilaterale Schädigung von Amygdala + Hippokampus
- 4 gesunde Kontrollpersonen

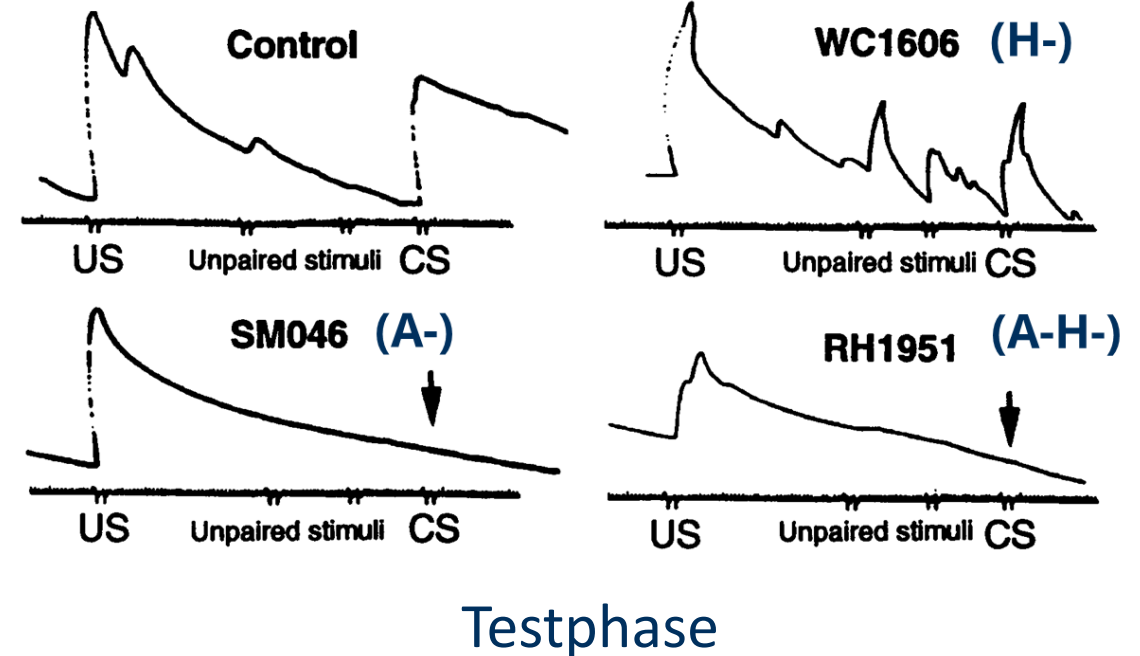


CS



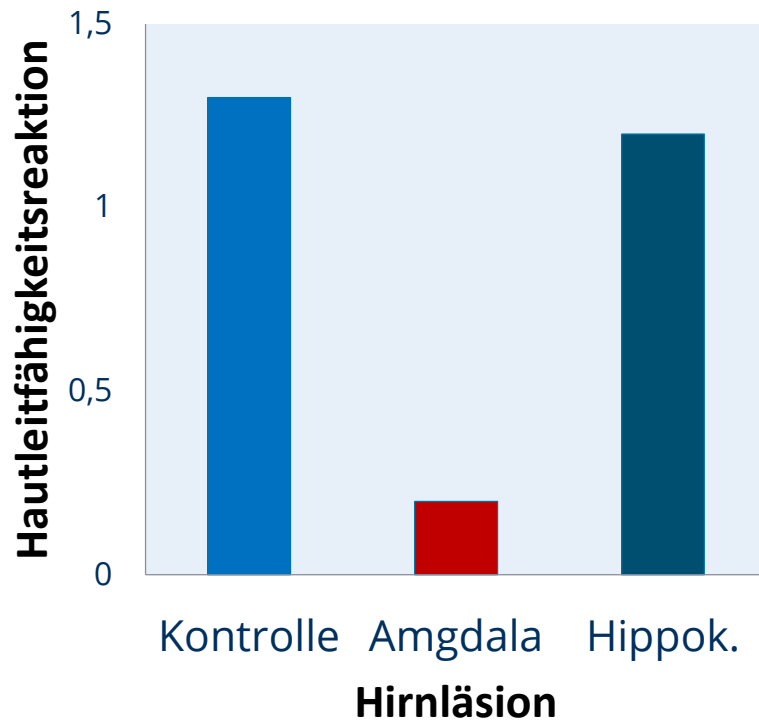
CR: Konditionierte emotionale Reaktion

Elektrodermale Reaktion (Aktivität d. Schweißdrüsen) = Indikator für körperliche Erregung

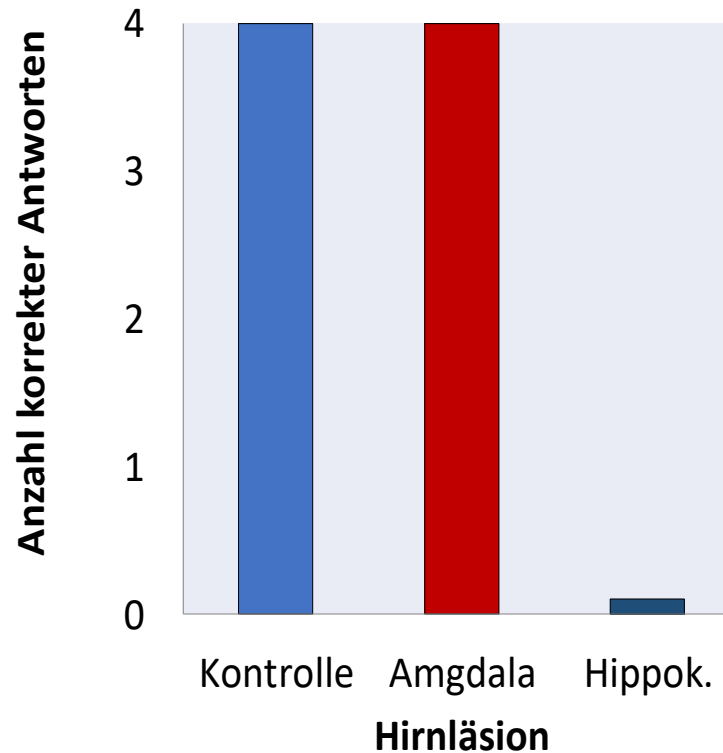


Doppelte Dissoziation von Furchtkonditionierung und deklarativem Gedächtnis nach Amygdala- vs. Hippokampusläsionen

Konditionierte emotionale Reaktion



Deklarative Gedächtnisleistung



Deklarativer Gedächtnistest

- Wie viele Farben hatten die Dias?
- Welche Farben hatten die Dias?
- Wie viele Farben wurden von lautem Ton gefolgt?
- Welche Farben wurden von lautem Ton gefolgt?

Einige allgemeine Schlussfolgerungen

- Auf zellulärer Ebene beruht Lernen auf Veränderungen der Effizienz synaptischer Verknüpfungen (wie bereits 1894 von Cajal postuliert)
- Neuronale Verknüpfungsmuster können durch Erfahrungen modifiziert werden
- An Lernvorgängen sind keine besonderen „Gedächtnismoleküle“ beteiligt, sondern Lernen beruht auf Veränderungen „normaler“ neurochemischer Prozesse, die die synaptische Signalübertragung regulieren
- Lernen beruht nicht auf speziellen „Gedächtniszellen“, sondern auf Veränderungen an den gleichen Zellen, die sensorischen und motorischen Funktionen in einem bestimmten Verhaltenskontext zugrunde liegen
- Unterschiedliche Formen des Lernens beruhen auf unterschiedlichen neuronalen Schaltkreisen (z.B. verschiedene Formen des Klassischen Konditionierens)
- An komplexeren Formen des Lernens (z.B. kontextabhängige Konditionierung; episodisches / autobiographisches Gedächtnis) sind weitere Hirnregionen beteiligt (Hippocampus, präfrontaler Kortex, neokortikale Assoziationsareale)